UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1943-1944. — N° 8

LES SYNDROMES PÉRIODIQUES DE LA FEMME

A PROPOS D'HÉMORRAGIES RÉTINIENNES CYCLIQUES SURVENANT AU MOMENT DES RÈGLES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 9 février 1944

PAR

Georges-Jean-Marie BLANCHER

Né à ANGOULÊME (Charente), le 22 Avril 1913

Examinateurs de la Thèse

MM. BEAUVIEUX, professeur ..... *Président.*

RIVIÈRE, profeseur ..... } *Juges*

MAGENDIE, agrégé ..... }

MAHON, agrégé ..... }

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1944

BLANCHER (Georges-Jean-Marie)

Les Syndromes périodiques de la femme à propos d'hémorragies rétiniennes cycliques survenant au moment des règles. — Bordeaux, Delmas, 1944. In-8°, 99 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1943-1944. N° 8.)

BLANCHER (Georges-Jean-Marie)

Les Syndromes périodiques de la femme à propos d'hémorragies rétiniennes cycliques survenant au moment des règles. — Bordeaux, Delmas, 1944. In-8°, 99 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1943-1944. N° 8.)

BLANCHER (Georges-Jean-Marie)

Les Syndromes périodiques de la femme à propos d'hémorragies rétiniennes cycliques survenant au moment des règles. — Bordeaux, Delmas, 1944. In-8°, 99 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1943-1944. N° 8.)

BLANCHER (Georges-Jean-Marie)

Les Syndromes périodiques de la femme à propos d'hémorragies rétiniennes cycliques survenant au moment des règles. — Bordeaux, Delmas, 1944. In-8°, 99 p.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1943-1944. N° 8.)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536514_0034

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1943-1944. — N° 8

LES SYNDROMES PÉRIODIQUES DE LA FEMME

A PROPOS D'HÉMORRAGIES RÉTINIENNES CYCLIQUES SURVENANT AU MOMENT DES RÈGLES

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 9 février 1944

PAR

Georges-Jean-Marie BLANCHER

Né à ANGOULÊME (Charente), le 22 Avril 1913

Examinateurs de la Thèse :

MM. BEAUVIEUX, professeur ..... *Président.*

RIVIÈRE, profeseur ..... *Juges*

MAGENDIE, agrégé ..... *Juges*

MAHON, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly, 6

1944

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC.

ASSESSEUR : M. LABAT.

DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. DENIGÈS, BEILLE, CHAVANNAZ, C. SIGALAS, DUPOUY, A. MANDOUL.
PETGES, GUYOT, ABADIE, ROCHER, LANDE, DUVERGEY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	MAURIAC.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	DUPÉRIÉ.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	JEANNENEY.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	N.
Pathologie et thérapeutique gén.	CARLES.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Physique méd. et pharmaceutique.	WANGERMEZ.
Anatomie	VILLEMIN.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Hygiène	LEURET.	Clin. des mal. des voies urinaires.	N.
Médecine légale et déontologie	N.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	CHELLE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Hydrologie thérap. et climatol.	CREYX.
Pharmacie	VITTE	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Physiologie	FABRE.		

MM. LACOSTE (Histologie). PÉRY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
CHARRIER (Chirurgie générale). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	POUYANNE.
Physiologie	FRANCK.	Obstétrique	N.
Médecine générale	PIÉCHAUD.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	N.
id.	FONTAN.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	N...
id.	DERVILLÉE.	Physique médicale	N...
id.	SARIC.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	DUBARRY.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	LOUBAT.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	GRANGER.
id.	DARGET.	Histoire natur. méd. et parasitol.	R. MANDOUL.
id.	MAGENDIE.		

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LOUBAT	Anatomie	J. BEAUVIEUX
Accouchements	MAHON.	Chimie minérale	CASTAGNOU.
Puériculture	FAUGÈRE.	Botanique	GIRARD.
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL.	Cryptogamie	GIRARD.
Médecine légale	DERVILLÉE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Urologie	DARGET.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	LIARD.
Ophtalmologie	N.	Chimie biologique	TAYEAU.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

À LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Je lui dois tout.

À MA MÈRE

En témoignage de ma profonde affection.

À TOUS MES PARENTS

À MES AMIS

A MES MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE DE TOURS,

DES HOPITAUX DE PARIS,

DES HOPITAUX ET DE LA FACULTE DE MEDECINE DE BORDEAUX

Avec un inlassable dévouement, vous m'avez enseigné votre Art, et vous m'avez montré par votre exemple la grandeur de la profession médicale.

A Monsieur le Docteur Paul PESME

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Qui nous donna le sujet de cette thèse et nous guida avec une si grande obligeance dans la rédaction de ce travail.

Qu'il reçoive ici l'expression de notre vive gratitude.

Au Docteur Jean AUDIT

Qui nous a si amicalement ouvert ses dossiers d'endocrinologie et maintes fois éclairé de ses conseils.

Qu'il veuille bien accepter nos plus vifs remerciements.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur BEAUVIEUX

Professeur de Clinique ophtalmologique à la Faculté de Médecine de Bordeaux,
Officier de l'Instruction publique.

Qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de lui exprimer notre vive gratitude pour l'enseignement clinique que nous avons reçu dans son service et pour le grand honneur qu'il nous fait aujourd'hui.

LES SYNDROMES PÉRIODIQUES DE LA FEMME

A PROPOS D'HÉMORRAGIES RÉTINIENNES CYCLIQUES SURVENANT AU MOMENT DES RÈGLES

INTRODUCTION

Au moment où, plus que jamais, les troubles hormonaux sont à l'ordre du jour, il nous a paru intéressant de publier l'observation d'une malade présentant des hémorragies rétiniennes et une amblyopie rythmées par la menstruation.

Ce cas nous semble exceptionnel, étant donné :

1° sa rareté;

2° la gravité des hémorragies, qui compromettaient la vision de l'œil droit;

3° la longue période pendant laquelle cette malade a été suivie;

4° la valeur quasi expérimentale de la thérapeutique et de la grossesse acceptée par cette malade dans un but curateur.

Ayant relevé d'autre part dans la littérature médicale de nombreux syndromes, crises d'asthme, urticaires, hémoptysies, melæna, hémorragies méningées, psychoses, rythmées

par les règles ou l'ovulation, il nous a semblé intéressant de les passer en revue, et, à propos du cas d'hémorragies rétiniennes et d'amblyopie que nous rapportons, de faire de ces syndromes périodiques chez la femme le sujet de notre thèse.

Nous avons adopté pour ce travail le plan suivant : nous consacrerons les trois premiers chapitres au rappel des notions concernant les corps œstrogènes, la progestérone, les hormones gonadotropes; dans le quatrième chapitre, nous étudierons le cycle menstruel normal, les équilibres endocriniens de la période gravido-puerpérale et de la ménopause; nous passerons en revue, dans le chapitre suivant, les différents syndromes ovariens, appelés autrefois par certains auteurs syndromes d'insuffisance ovarienne; enfin, nous dirons quelques mots des tests d'exploration hormonale; nous présenterons ensuite l'observation de notre malade et sa discussion; le huitième chapitre sera consacré à l'étude des syndromes survenant au moment des règles ou de l'ovulation; enfin, dans un dernier chapitre, nous ferons un essai de pathogénie; puis nous formulerons nos conclusions.

CHAPITRE PREMIER

LES CORPS ŒSTROGENES

I

On ne faisait que soupçonner à la fin du siècle dernier la fonction hormonale des gonades, et il fallut attendre 1922 pour que les Américains Allen et Doisy, mettant en application la découverte de Stockardt et Papanicolaou, en 1917, sur le diagnostic du rut, ou œstrus, chez les rongeurs, par l'examen cytologique des mucosités vaginales, démontrent que l'injection d'extraits ovariens à des souris castrées faisait reparaître l'œstrus. Ils décelèrent une substance active, à laquelle ils donnèrent le nom d'œstrine. Courrier, en 1924, découvrait l'hormone œstrogène dans le liquide folliculaire de la femme, et proposa le nom de folliculine.

Si l'on disposait, grâce à Allen et Doisy, d'un test permettant de reconnaître et de doser l'action des extraits ovariens, l'ovaire contenait l'hormone ovarienne en quantité trop minime pour qu'il fût possible à ce moment d'obtenir une hormone à peu près pure. C'est alors que Lœwe, en 1926, les Allemands Zondeck et Aschheim en 1927, découvrirent des quantités d'hormones importantes dans les urines de femmes enceintes. Doisy, ainsi que Butenandt, la mettait de nouveau en évidence dans les urines de la truie gestante en 1929.

La même année, Butenandt à Göttingen, Doisy en Amérique, Laqueur en Hollande, isolèrent presque simultanément un principe œstrogène cristallisé de l'urine de femme enceinte, et Doisy, Veler, Thayler, purent montrer, en août

1929, les premiers cristaux de folliculine pure aux membres du Congrès international de physiologie de Boston.

Marrian, quelques mois plus tard, obtient à partir des urines de femme enceinte une deuxième substance, l'œstriol, d'activité moindre et de formule voisine, corps que, plus tard, avec Cohen, il retrouva dans l'urine sous forme d'un dérivé glycuronique de pouvoir œstrogène dix-sept fois moindre que celui de l'œstriol.

Enfin, en 1931, Zondek découvrait des quantités telles de cette hormone dans les urines de jument gravide que Girard pouvait mettre au point, la même année, l'extraction industrielle de la folliculine cristallisée à partir de ces dernières.

En 1933, Schenk et Hildebrandt, ainsi que Girard, obtinrent par hydrogénation de l'œstrone, l'œstradiol, existant sous deux formes isomères α et β. Deux ans plus tard, Doisy parvint à isoler à partir de plusieurs tonnes d'ovaire de porc de faibles quantités d'un corps identifié à l'œstradiol, et Schwenk constata sa présence dans l'urine. Doisy et ses collaborateurs verraient là la véritable hormone folliculaire, beaucoup plus active que l'œstrone et que les autres substances œstrogènes qui seraient des produits de transformation de moindre importance.

Ce ne sont pas là les seuls corps œstrogènes connus. Girard, en 1932, était déjà parvenu à isoler de 52 tonnes d'urine de jument l'équiline et l'équilinine, et il devait en retirer plus tard la 17-dihydroéquilénine, toutes moins saturées que l'œstrone, ce qui porte à sept le nombre d'hormones œstrogènes de formule définie retirées de l'ovaire, de l'urine de jument ou de femme enceinte, de l'urine d'étalon.

Les années suivantes virent les chercheurs poursuivre leurs travaux sur la synthèse des corps œstrogènes. Ils montrèrent la parenté structurale des corps œstrogènes déjà définis avec le cholestérol. Butenandt, Marrian et Haslewood, Doisy et Cook en 1935, établissent les relations unissant les corps œstrogènes aux hormones mâles et aux stérols. On constate que des substances à action hormonale mâle déclenchent une

réaction œstrale chez la rate et la souris impubères, ce qui fait penser à Butenandt que ces substances seraient peut-être des précurseurs de l'hormone folliculaire dans l'ovaire.

Korenchewsky, Zondeck et Bergmann étudient les esters de l'œstrone et des alcools correspondants.

Wintersteiner avec Pearlmann (1940) introduisent les fonctions CO ou OH en 7 dans la molécule de l'œstrone. Avec Longwell, ils réalisent la synthèse du 6-céto-α-œstradiol, dont l'activité est le quart de celle de l'œstradiol.

On obtient le passage d'une hormone œstrogène à l'autre. Marker, en partant de l'ergostérol, arrive à l'œstrone, mais Windaus ne peut confirmer ses résultats.

Enfin Cook, Doods, soumettant aux essais physiologiques un grand nombre de corps préparés par synthèse, étudient particulièrement les œstrogènes synthétiques non stéroliques. Ils découvrent que de nombreuses substances dérivées du noyau phénantrène ont un pouvoir œstrogène à la dose de 100 milligrammes, que certains hydrocarbures cancérigènes sont des œstrogènes chez la souris, et que, de même, les hydrocarbures à noyau benzanthracénique ou leurs dérivés hydroxylés le sont à des doses de 5 à 25 milligrammes. Doods démontre que le stilbœstrol, produit de substitution du stilbène, est actif pour le test d'Allen et Doisy sur le rat à la dose de 0 γ 3 et 0 γ 4, soit trois fois plus actif que l'œstrone.

L'hormone, appelée par Courrier folliculine, en 1924, avant son isolement, a également reçu les noms de theelin (Doisy), œstrine, en Angleterre; de féminin, prolifération hormon, progynon, cyclus hormon en Allemagne; en France même, elle est désignée sous les noms d'œstrone, substance œstrogène, hystérauxine (Champy). D'autre part, il n'y a pas un corps, mais des corps œstrogènes, ayant le caractère de la folliculine.

Pratiquement, nous n'avons affaire, pour l'instant, en clinique et en thérapeutique, qu'aux trois corps suivants : la folliculine ou œstrone, la dihydrofolliculine ou œstradiol, l'œstriol. Aussi ferons-nous pour eux seuls un bref rappel de

propriétés physico-chimiques, et nous nous bornerons à dire un mot de l'équiline et de l'équilénine. Nous serons bref, de même, sur les corps œstrogènes de synthèse.

L'œstrone ou folliculine :

Elle peut être extraite de l'ovaire, des urines de femme enceinte, des urines d'étalon et de jument gravide, de la noix de palmiste.

Elle cristallise en cristaux blancs, appartenant au système orthorhombique à basse température, monoclinique au-dessus de 80°. Le point de fusion est à 256° 2; le pouvoir rotatoire à 162°5. Elle a un spectre propre. Elle est peu soluble dans l'eau, l'alcool, l'éther; elle est soluble dans l'acétate d'éthyle, l'éther, l'acétone (3,3 p. 100 à 15°), le benzène. Elle est très soluble dans la pyridine, le dioxane, le méthylglycol.

C'est une hormone stable résistant à la chaleur, aux bases et aux acides. Elle est inactivée par les ultra-violets. Elle se combine à certains acides organiques. Son dérivé, le benzoate de folliculine, est formé d'aiguilles blanches pyramidales, qui fondent à 218°-221°, sont moins solubles que la folliculine dans l'alcool, et plus solubles dans le benzène.

L'œstrone, de formule $C^{18}H^{22}O^2$, est pourvue d'une fonction phénol en position 3, d'une fonction cétone en position 17, et d'un groupement méthylé. Elle donne des semicarbazones et des hydrazones (fonction cétone), des éthers-sels, dont le benzoate de folliculine (fonction phénol), et peut fixer deux atomes d'hydrogène (œstradiol) grâce à la double liaison du groupement cétonique, ainsi qu'un autre sur le noyau pentagonal (œstriol).

L'œstrone détermine l'œstrus chez la souris à la dose de 0 γ 1.

L'œstradiol ou dihydro-folliculine :

Elle peut être extraite de l'ovaire, et de l'urine de jument gravide. Elle cristallise en aiguilles blanches très peu solubles dans l'eau (4 mg. par litre). Elle peut donner des éthers-sels par sa fonction phénol, dont le benzoate de dihydro-folliculine adopté en thérapeutique.

Curtis a obtenu, avec des doses d'œstradiol très inférieures à celles de la folliculine, le test d'ouverture vaginale. Par contre, le test de kératinisation vaginale nécessite des doses supérieures à celles de la folliculine.

L'œstriol (ou corps de Marrian, hydrate de folliculine, trihydrofolliculine) :

Ce corps peut être extrait de l'urine de femme enceinte, du placenta humain (Browne, 1933). Il peut également être obtenu par hydrogénation de la folliculine. Il fond à 273°, il cristallise dans le système monocyclique. Il est insoluble dans le benzène, l'éther, le chloroforme, soluble dans la pyridine, l'acétone, les alcalis faibles.

Son pouvoir masculinisant est supérieur à celui des autres corps œstrogènes naturels, quoique faible. Il développe à forte dose la crête du chapon. Il kératinise faiblement l'épithélium vaginal à la dose de 10 γ contre 0 γ 1 d'œstrone. Pour l'ouverture du vagin, il faut 0 γ 16 d'œstriol contre 1 γ d'œstrone (R. K. Meyer).

L'équiline a pour formule $C^{18}H^{20}O^2$. Celle de l'équilénine est $C^{18}H^{18}O^2$. Leur structure diffère par la place des liaisons du second anneau. Elles sont extraites de l'urine de jument (Girard), d'où leur présence dans les folliculines commerciales. Elles sont moins actives que la folliculine pure.

Œstrogènes de synthèse :

L'œstradiol, obtenu par hydrogénation de l'œstrone, fut la première hormone sexuelle femelle obtenue artificiellement (Schwenk et Hildebrand; Girard, 1933). Ce corps est 12 fois plus actif que l'œstrone. Ses esters, tout en jouissant de la même activité, ont une action plus prolongée.

Le fait capital établi par les savants qui s'occupèrent de la synthèse des œstrogènes naturels fut la parenté existant entre la constitution de ces corps, d'une part, et celle du cholestérol, d'autre part. Le noyau A, ou encore les noyaux A et B à la fois, sont désaturés, et la chaîne latérale a disparu. Hormones œstrogènes, hormones mâles, stérols, ont d'intimes relations structurales (Butenandt, Marrian, Haslewood, Doisy, Cook).

Des corps à action hormonale mâle jouissent également d'une action œstrogène. Il en est ainsi de la transdéhydroandrostérone et de l'androsténedione 3-17, du propionate de téstostérone, du 6-cétotestostérone, du dérivé 3-6 dicéto de la transdéhydroandrostérone.

L'étude de ces corps permet de conclure qu'à l'exception de la progestérone, hormone de la gestation, les hormones sexuelles sont ambisexuelles.

Les esters de l'œstrol et des alcools correspondants sont doués d'une activité œstrogène (Korenchewsky, Zondeck et Bergmann).

Les fonctions cétoniques ou hydroxylées sont introduites dans la molécule de l'œstrone (Pearlmann et Wintersteiner, 1940). La 7-hydroxyœstrone est obtenue à partir de l'isoéquiline. Le corps 6-céto-α-œstradiol est obtenu par synthèse. Son activité est le quart de celle de l'œstradiol (Wintersteiner et Longwell).

Les dérivés hydroxylés sont plus actifs que les dérivés cétoniques. Les radicaux OH ou CO introduits en position 7 amènent une diminution de l'activité. La désaturation partielle des noyaux A et B diminue l'activité œstrogène des hormones mâles; elle l'accroît, au contraire, si elle aboutit à des cycles benzéniques. Les hormones œstrogènes mêmes voient leur activité diminuer par désaturation du noyau B.

Il est démontré aujourd'hui que le passage d'une hormone œstrogène à l'autre est possible. L'œstradiol est obtenu par réduction de l'œstrone, et Marker, réalisant la réduction de l'équilénine, obtient l'œstrone et l'œstradiol.

En partant de l'ergostérol, Marker et ses collaborateurs auraient obtenu l'œstrone, travaux non confirmés par Windaus. Remesow obtient à partir du néoergostérol un isomère non phénolique de l'œstrone, d'activité identique à celle de l'œstrone. Inhoffen réalise le passage de l'androsténedione à un isomère de l'équiline, l'isoéquiline, moins actif que l'équiline. Marker, partant de 7-méthoxy-1-céto-1.2.3.4, tétrahydrophénantrène, obtient un mélange équiline isoéqui-

line racémiques. Après séparation des deux isomères, l'isoéquiline est dédoublée en ses deux antipodes optiques, la d. équilénine, identique à l'hormone naturelle, active à la dose de 30 γ, et la l. équilénine, active à la dose de 400 γ. Les isoéquilénines agissent à des doses de plus de 500 γ.

Cook, Doods, étudient plus particulièrement les œstrogènes synthétiques non stéroliques. Ils trouvent des propriétés œstrogènes à de nombreux corps à noyau phénantrénique, dont, par exemple, le 1-céto-1-2-3-4 tétrahydrophénantrène; le 5-6 cyclopenténo 1-2 benzanthracène, hydrocarbure cancérigène, est œstrogène pour la souris à la dose de 100 milligrammes.

Les mêmes propriétés œstrogènes s'observent avec de nombreux hydrocarbures à noyau benzanthracénique et leurs dérivés hydroxylés. 100 milligrammes de 1-céto-1.2.3.4.5.6.7.8 octohydroanthracène provoquent le prœstrus. Les dérivés du stilbène et du tolane sont actifs à des doses de 5 à 25 milligrammes. Les doses sont plus grandes, mais les résultats physiologiques sont plus durables qu'avec les hormones naturelles. Mais Doods surtout, en étudiant les produits de substitution du stilbène, obtient des effets œstrogènes avec des doses de 0 γ 3 à 0 γ 4 de stilbœstrol. Les esters du stilbœstrol sont moins actifs, mais d'action plus longue. L'hexestrol ou pp'dihydroxy-3-4 diphénylhexane est plus actif encore que le stilbœstrol sur la rate ovariectomisée. Le pp'dihydroxy-3-4 diphénylhexène, isomère du stilbœstrol, a une action identique.

L'hormone folliculaire est l'hormone féminisante par excellence. Elle a une action stimulatrice sur l'appareil génital dérivé des canaux de Müller chez la femelle et chez le mâle, et une action inhibitrice sur l'appareil dérivé des canaux de Wolff. Elle règle l'œstrus et l'ovulation.

Son action sur l'utérus se traduit par une hypertrophie du myomètre, une augmentation de la mobilité utérine, une augmentation du pouvoir contractile du muscle (Corner, Hartmann, Reynold) et des contractions spontanées (Brouha et

Simonnet). Elle provoque une vascularisation et un épaississement de l'endomètre de l'animal castré, et il se met à sécréter.

L'hormone produit sur les trompes une multiplication des cellules glandulaires de l'épithélium tubaire (Sydner, 1932), une augmentation des contractions, une congestion du pavillon.

Sur le vagin, la folliculine provoque :

a) Le test d'ouverture du vagin de Doisy-Curtis chez la rate impubère ovariectomisée ou la souris impubère. Ce test est très sensible et rapide;

b) Le test de kératinisation vaginale d'Allen et Doisy. 5 unités internationales de folliculine chez la souris (unité-souris), 25 à 50 unités internationales chez le rat (unité-rat) déclenchent, trois jours après, une prolifération des cellules nucléées puis anucléées et kératinisées dans la muqueuse vaginale chez les souris adultes castrées depuis plus de trois semaines et dont l'état d'anœstrus est vérifié par un frottis vaginal (polynucléaires, rares cellules épithéliales nucléées);

c) Le test de mucification vaginale (test de Fluhmann, 1935), extrêmement sensible mais non spécifique, se traduisant par la multiplication des effets de mucification vaginale obtenus par la progestérone.

L'action sur l'ovaire se traduit à doses massives par un certain degré d'inhibition et d'atrophie. Aux doses usuelles, elle est nulle.

Sur les glandes mammaires, l'action de l'hormone a pour effet de provoquer une hypertrophie des canaux galactophores, des tissus périglandulaires, des mamelons chez la femelle infantile, et à doses plus fortes chez le mâle. Après l'accouchement, la chute brusque de folliculine amène la sécrétion lactée par libération de la prolactine hypophysaire, dont elle inhibe l'effet sécrétoire pendant la gestation.

A doses massives, l'hormone folliculaire produit un arrêt de la croissance dans les deux sexes (Zondek). Elle n'amène pas de trouble appréciable du métabolisme du calcium; par

contre, elle a un léger pouvoir hypoglycémiant (Nelson, Overholsen, Collen et Bodkin). Elle augmente la vitesse de coagulation du sang. Elle est hypothermisante. Son action sur la circulation encéphalitique se traduit par une dilatation des vaisseaux méningo-encéphalitiques (Baruk et Mlle Leuret). Il en est de même pour la muqueuse nasale (Mortimer et Collip). Elle est vagotonisante (Stolper et Kraul). Elle a un effet hyperamphotonique (Mavromati). L'hyperfolliculinémie semble être un facteur de déséquilibre du sympathique viscéral.

L'ovaire est le principal lieu de formation de la folliculine. Le follicule mûr en contient, ainsi que le liquide folliculaire. Son taux s'accroît pendant la grossesse jusqu'à prendre une valeur de l'ordre de 150.000 U.-S. éliminées par jour, par suite de la sécrétion placentaire. Probablement y a-t-il d'autres lieux de formation de la folliculine, puisque Simonnet, Huet, Laroche, en ont constaté dans les urines et le sang de certaines femmes castrées. On trouve chez le mâle une folliculine d'origine testiculaire, et dans le règne végétal des substances œstrogènes, ce qui démontre bien la présence de folliculine en dehors de l'ovaire.

On trouve la folliculine dans le sang et dans les tissus. Le foie en rend inactives des quantités importantes par une action diastasique encore mal élucidée.

L'élimination des corps œstrogènes par les urines est faible. Après injection intramusculaire, le rat en élimine 20 p. 100, le singe 20 p. 100; la femme 2,9 p. 100, et l'homme 5 p. 100 (Zondek, 1943). Simonnet, Bompard, Laroche, trouvent chez l'homme et la femme 3 à 5 p. 100, surtout sous forme d'œstriol avec des traces d'œstrone.

CHAPITRE II

LUTEINE OU PROGESTERONE

Dès 1898, Prenant émit l'opinion qu'on devait considérer le corps jaune comme doué d'une fonction endocrinienne, ce que Loeb, Fraenkel, Ancel et Bouin vérifièrent en 1908. Ces auteurs montrèrent que le corps jaune était nécessaire à la réalisation de la phase gravidique de l'endomètre, et que l'ablation du corps jaune déterminait l'avortement chez la lapine.

Le corps jaune intervenait dans le cycle endométral, et cette intervention fut considérée par Courrier comme une nécessité.

Il fallut cependant attendre 1928 pour que l'existence de l'hormone lutéinique soit démontrée. Weichert, à cette date, prépara cette hormone et étudia ses propriétés physiologiques. Corner et Allen, Courrier, obtinrent en 1929, à partir du corps jaune de truie, des extraits actifs, qu'ils expérimentèrent chez la lapine castrée. Ils obtinrent chez elle, après coït, la nidation et la gestation. Cette même année, Brouha et Simonnet prouvèrent la nécessité d'une folliculinisation préalable pour l'obtention de l'effet lutéinique sur l'endomètre.

En 1930, Clauberg définit l'unité-lapin.

En 1934, Butenandt et Allen retirèrent la progestérone du corps jaune de truie, et Butenandt en précisa le caractère cétonique. Hartmann et Wettstein, Slotta, Fels, et Ruschig, isolèrent plusieurs « lutéostérines » cétoniques, n'ayant pas toutes la même activité physiologique. Enfin, en 1935, Butenandt en Allemagne, Allen en Amérique, Hartmann en

Suisse, obtinrent simultanément l'hormone cristallisée, de formule $C^{21}H^{30}O^2$. Un peu plus tard, la synthèse en fut réalisée (Westphal et Cobler, Butenandt, Girard). Butenandt l'obtint à partir du stérol du soja, et A. Girard à partir du cholestérol, grand progrès apporté à la préparation de la progestérone cristallisée, si l'on pense qu'il fallait traiter auparavant 1 kilo de corps jaune de truie pour en extraire 35 U.-S.

La progestérone est une dicétone non saturée du groupe des stérols. Elle est voisine de la folliculine et de l'hormone mâle. Sa formule brute est $C^{21}H^{30}O^2$. Elle est insoluble dans l'eau et facilement détruite par la chaleur et les oxydants. Elle est également très sensible à la chaleur et aux alcalins, ainsi qu'aux ferments digestifs. Il en résulte une grande diminution de son activité *per os*. La moindre perturbation apportée à sa structure la rend inactive. Les dérivés synthétiques ou isolés du corps jaune, tels que l'alloprégnénolon, l'alloprégnandiol, le prégnandiol, retiré de l'urine par Marrian et Butenandt, ne jouissent d'aucun pouvoir progestatif.

Klein et Parkes, en partant de l'hormone mâle, ont obtenu des corps voisins de la progestérone et à pouvoir progestatif. Butenandt a réalisé une synthèse partielle de la progestérone en partant du prégnandiol. A partir du stigmastérol, cholestérol spécial extrait de la fève de calabar ou du soja, on obtient la progestérone par synthèse. Le cholestérol peut être transformé en stigmastérol. Il est donc possible de réaliser cette synthèse à partir de lui.

Il a semblé pendant longtemps que la progestérone seule était douée du pouvoir progestatif. Actuellement, cependant, on connaît plusieurs substances possédant un pouvoir physiologique comparable. Ainsi en est-il de la prégnéninolone (éthinyltestotérone, ou hydro-oxy-progestérone), dont la synthèse a été réalisée par Inhoffen et Hohweg à partir de l'œstradiol (1938). Elle est chimiquement voisine de la testostérone (Emmens et Parkes). Elle s'oppose physiologiquement aux œstrogènes. Mais, à certaines doses, elle possède un pou-

voir œstrogène et mitotrophique. Chez le rat, elle jouit de propriétés masculinisantes (Courrier et Jost). Elle est active en injections comme la progestérone, et par voie buccale, contrairement à cette dernière. 50 milligrammee par voie orale suffisent pour le maintien de la grossesse chez la lapine gestante castrée. Chez la lapine impubère castrée et préalablement folliculinisée, il faut 4 milligrammes par voie orale contre 60 milligrammes de progestérone par la même voie pour obtenir le test de Clauberg.

La prégnénolone est cinquante fois moins active que la progestérone.

La 17-éthyl-testostérone, et la 17-méthyl-testotérone sont vingt fois moins actives que la progestérone.

La désoxycorticostérone, synthétique ou retirée de la corticosurrénale, donne la dentelle à la dose de 6 milligrammes.

Les propriétés physiologiques de la progestérone ont été étudiées surtout chez la lapine. Après un coït stérile par un mâle aux déférents liés, la muqueuse utérine de la lapine subit des modifications allant de pair avec le développement du corps jaune et aboutissant à l'aspect de dentelle utérine au onzième jour qui suit le coït (Ancel et Bouin, 1910). Cet état progestatif de la lapine correspond à l'état prémenstruel de la femme ou des singes supérieurs. Léo Loeb (1907) provoque une lésion traumatique de l'endomètre du deuxième au huitième jour après l'ovulation. Il se produit localement une réaction déciduale identique à celle due à la fixation de l'embryon. Cette réaction ne se produit pas si on enlève le corps jaune.

Pour obtenir les modifications progestatives de l'endomètre, il faut une folliculinisation préalable de la muqueuse. Si on injecte chez la lapine castrée de la folliculine à dose convenable, une injection de progestérone provoque ensuite, en quatre à cinq jours, l'apparition de la dentelle prégravidique, avec un endomètre hyperplasié, des glandes dilatées à lumière remplie de glycogène vingt-quatre heures après l'ovulation. Il y a, enfin, une légère réaction déciduiforme du stroma.

L'injection de folliculine après celle de progestérone aurait pour résultat une réaction œdémateuse de l'endomètre (Moricard). En même temps, elle provoquerait, suivant la dose, un effet pouvant aller de la synergie à l'inhibition.

Portes et Varangot ont obtenu des règles normales avec état prégravidique de la muqueuse chez une femme ovariectomisée avec 15 milligrammes de folliculine et 30 milligrammes de progestérone, soit avec un rapport de 1/2. Il faut que la folliculine soit injectée avant la progestérone. Avec l'injection simultanée des deux hormones, il faut davantage de progestérone, soit environ le rapport de 1/6. C'est celui trouvé chez le singe par Smith et Engle, Courrier et Gros, Corner, Zuckermann, et par Kaufmann, Clauberg, Moricard, Portes et Varangot chez la femme castrée.

Bouin et Ancel, Loeb, en 1908, démontrent que l'ablation du corps jaune produit l'interruption de la gestation. Il en est ainsi chez la lapine jusqu'au voisinage du terme, tandis que chez la femme le corps jaune n'est plus nécessaire dès le deuxième ou troisième mois par suite de la vicariance du placenta. Mais en cas de gestation extra-utérine, la lapine supporte la castration (Courrier).

La progestérone est nécessaire à la nidation de l'œuf. L'œuf ne se fixe pas si la castration a lieu après le coït (Allen et Corner, 1929). L'injection d'extrait de corps jaune à ce moment permet la nidation, la formation d'un placenta, et une grossesse normale.

Loeb, en 1907, passe un fil dans la corne utérine du rat ou du cobaye cinq à six jours après l'ovulation, et provoque un déciduome, véritable placenta en miniature, au point traumatisé de la muqueuse utérine, démontrant ainsi le rôle de la lutéine dans la nidation de l'œuf et son développement.

La progestérone inhibe l'ovulation par « blocage hypophysaire ». Elle inhibe également la contractilité utérine. L'utérokymographie permet de constater chez la femme une augmentation de la contractilité jusqu'au seizième ou vingtième jour, puis sa diminution ou sa disparition jusqu'à la veille

des règles, où elle reparaît (Novak, Knaus). La contraction du muscle utérin par l'hormone posthypophysaire est inhibée *in vitro* par la progestérone (« effet Knaus »).

La mucification vaginale peut être provoquée par la progestérone, de même que par de petites doses de folliculine. La progestérone encore provoque le développement des acini glandulaires de la glande mammaire (Cotte , Anselmind, Herold), de même qu'un relâchement pelvien chez le cobaye (Hisaw). L'injection de progestérone, enfin, provoque une légère élévation de la température du corps.

Les lieux de formation de la progestérone chez la femme sont le corps jaune et le placenta. Pendant le cycle menstruel normal, la progestérone apparaît le lendemain de l'ovulation, après la formation du corps jaune, dont la gonadostimuline B règle le fonctionnement. A la veille des règles, le corps jaune s'infiltre de graisses, et la progestérone, formée au niveau des cellules lutéiniques dérivées de la granulosa, décroît du même coup. Le dosage du prégnandiol, dérivé de l'hormone mais dépourvu de tout pouvoir progestatif, permet de suppléer à l'impossibilité où l'on est actuellement de la doser dans le sang ou dans l'urine. Il a été isolé de l'urine de femme enceinte et de jument gravide en 1930 par Butenandt et Marrian sous forme de glycuronate de prégnandiol. C'est une forme d'élimination de la progestérone (Venning et Browne). Cependant on l'a également trouvé dans l'urine d'étalon. Il apparaît le lendemain de l'ovulation et peut s'élever jusqu'à 5 et 6 milligrammes vers le vingt-troisième jour du cycle, pour disparaître un ou deux jours avant les règles.

Pendant la gestation chez la femme, l'hormone est sécrétée non seulement par le corps jaune gravidique, mais aussi par le placenta (Erhardt, Fels, Slotta, et Ruschig). L'excrétion du glycuronate de prégnandiol s'élève vers le troisième mois, atteint le taux de 50 à 60 milligrammes par jour, et disparaît un peu avant le travail (Robey).

CHAPITRE III

HORMONES GONADOTROPES

Encore appelées gonadotrophines, gonadostimulines, prolans à l'étranger, elles sont indispensables aux fonctions des gonades. Les connaissances sur le rôle de l'hypophyse sont d'acquisition récente. Pierre Marie montra la coexistence de l'acromégalie avec une tumeur de l'hypophyse, puis Babinski publia un cas d'infantilisme adiposo-génital en rapport avec une tumeur de l'hypophyse. Des physiologistes, Cushing, Blair-Bell, Crowe, étudièrent l'action de l'hypophyse sur l'appareil génital. En 1921, Evans et Long obtiennent la lutéinisation massive de l'ovaire par injection d'un extrait alcalin de lobe antérieur à une femelle adulte. Aschner (1922) provoque l'atrophie des glandes génitales, la disparition de l'activité sexuelle, par ablation du complexe hypophyso-pituitaire. Smith, Evans, Allen, en Amérique, confirment l'effet de l'hypophyse sur les gonades, de même que Zondek et Aschheim (1927). Zondek et Aschheim implantent l'hypophyse chez la souris impubère et obtiennent ainsi la maturation folliculaire en trois jours, l'ovulation en neuf jours. Après les travaux de Fevold et Hisaw, on reconnaît aux extraits hypophysaires acides, désignés sous le nom de gonadostimuline A, hormone de maturation folliculaire, et aux extraits hypophysaires alcalins ou gonadostimuline B, hormone lutéinisante, des propriétés physiologiques différentes. Aschheim et Zondek isolent de l'urine de femme enceinte deux substances, le prolan A et le prolan B, ayant les propriétés expérimentales des extraits hypophysaires. Mais l'accord n'est pas encore fait tant sur cette homolo-

gation que sur la dualité des hormones hypophysaires (Aron, 1932). Pour certains auteurs, il y aurait une seule hormone à effets différents suivant le taux, la quantité, l'état du follicule. Pour expliquer l'hémorragie de l'endomètre, Simonnet parle d'une hormone menstruogène d'origine hypophysaire; Firor et Geiling, Wilson et Kurzrok pensent également que le lobe antérieur produit une substance hémorragisante.

Les gonadotrophines hypophysaires, sériques, urinaires, n'ont pas des propriétés physiologiques absolument semblables. On a réussi cependant à isoler les gonadostimulines A et B de propriétés définies dans les extraits urinaires et sériques. Les trois types de gonadotrophines diffèrent par la proportion quantitative des deux facteurs A et B.

Le traitement de l'hypophyse par la pyridine a permis à Fevold et Léonard (1931), Hertz, l'extraction de gonadostimuline. Le facteur A est soluble dans l'eau; le facteur B, insoluble dans l'eau en proportion minime, est contenu dans les extraits alcalins. Leur formule est inconnue. On croit que ce sont des polypeptides. Elles sont toutes deux insolubles dans l'éther et l'acétone, l'alcool absolu. On les précipite par l'acide phosphotungstique, au cours de la préparation industrielle. Elles sont rendues inactives par la chaleur, les acides et les bases fortes, les oxydants et les sucs digestifs. Le zinc renforce leur pouvoir physiologique (Urbain, 1938).

Les mâles et les femelles possèdent le même extrait d'hypophyse. La gonadostimuline A provoque chez la souris infantile et chez la souris hypophysectomisée une prolifération discrète de la couche granuleuse du follicule, avec une augmentation peu sensible ou nulle du volume de l'ovaire. Mais chez la souris adulte, l'injection de gonadostimuline A ajoutée à celle normalement sécrétée par l'hypophyse de l'animal provoque une accélération de la maturation des follicules. Beaucoup deviennent kystiques. L'ovaire est très augmenté de volume.

La gonadostimuline B provoque chez l'animal hypophysec-

tomisé ou infantile une hyperplasie légère des cellules thécales, qui acquièrent le type lutéinique. Chez l'animal adulte, l'ovaire est augmenté de volume, subit une lutéinisation très importante, avec formation de corps jaune par suite de l'ovulation due à la gonadostimuline A de l'animal, et, en outre, des images de lutéinisation thécale de follicules atrésiés rétractés sur l'ovocyte sans avoir éclaté. Il faut une proportion déterminée de chacune des gonadostimulines pour obtenir l'aspect du cycle ovarien normal à un de ses stades. Cette proportion varie avec chaque espèce animale. Chacune des gonadostimulines est renforcée dans son action par la présence de l'autre.

Il semble que sous l'action de la gonadostimuline A, la couche granuleuse du follicule prolifère. La gonadostimuline B renforce cette action. Le follicule devient un « follicule mûr ». Puis la gonadostimuline B détermine l'éclatement du follicule et la formation du corps jaune. Pour Hinglais et Brindeau, ce serait une troisième hormone, la gonadostimuline C, qui activerait la maturation du follicule, ce que nient Hisaw et Fevold.

Pour Frank (1937), le taux maximum de gonadostimuline A est situé à la fin de la maturation. Pour de nombreux auteurs, la sécrétion des facteurs A et B est continue, et non alternative.

Aron, Evans, Collip, opposent à ces conceptions la théorie uniciste, selon laquelle il y a une seule hormone qui provoque, suivant la dose d'une part, et la réceptivité ovarienne d'autre part, un développement du follicule anormal avec atrésie et pseudo-lutéinisation, ou, au contraire, normal, aboutissant à la maturation, l'ovulation, la lutéinisation, et l'hypophyse n'aurait, en somme, qu'un rôle d'amorçage et de stimulation.

Les gonadotrophines existent avant la puberté, et Smith les a trouvées chez l'embryon. Il semble, par contre, que le facteur B soit en quantité excessivement réduite. Pendant la grossesse, il se produit une hyperplasie de l'hypophyse

(Comte, 1898). Erdheim et Stumm (1909) trouvent, surtout chez la multipare, une augmentation de volume du lobe antérieur, avec éosinophilie relative au début de la grossesse et chronophobie à la fin. Collin voit là une conséquence de la permanence du corps jaune. Les implants d'hypophyse de femelle gestante n'ont à peu près aucune action, ce qui semble plaider en faveur d'un repos de la fonction gonadotrope hypophysaire, mais elle est cependant indispensable à la continuation de la gestation. L'hypophysectomie, et aussi les injections d'hormone gonadotrope, provoque la mort du fœtus *in utero*. Plus tôt, elle empêche la nidation de l'œuf par production d'une ovulation anormale (Engle, Zondek et Aschheim, Fels). L'hormone gonadotrope déclenche l'ovulation.

Les gonadotrophines subsistent après la ménopause. Chez les animaux castrés, le pouvoir gonadotrope de l'hypophyse augmente, ce qu'Engle a mis en évidence en montrant que l'implant d'hypophyse de rate castrée est sept à huit fois supérieur à celui de l'hypophyse d'un animal normal.

On sait peu de chose du cycle des gonadotrophines hypophysaires; on a émis l'hypothèse d'un centre sexuel diencéphalitique qui aurait une action directe sur la fonction de la glande. On retrouve des gonadostimulines dans le lobe postérieur. Elles passent dans le sang et probablement dans le liquide céphalo-rachidien. On peut trouver des gonadotrophines urinaires en dehors de la grossesse. On fait entrer en ligne de compte une notion de réceptivité pour expliquer l'influence de ces hormones sur l'ovaire. Mais cette notion est loin d'être au point et elle manque de bases expérimentales sérieuses.

Les gonadotrophines sériques viennent de l'hypophyse chez la femme normale, de l'hypophyse et du placenta pendant la grossesse. Chez la femme normale ou ménauposée, on obtient une réaction positive avec 30 à 50 cm^3 de sang, pour la gonadostimuline (A. Frank). Chez la femme enceinte, on trouve une quantité notable de gonadostimuline B, que met en évi-

dence la réaction de Friedmann (5.000 U.-I. par litre de sang). On trouve chez la jument gravide un taux élevé de prolan A dans le sang de la sixième semaine jusqu'au commencement du quatrième mois avec une prolanurie A faible. La gonadotrophine A, retirée du sérum, permet d'obtenir la maturation folliculaire chez l'animal hypophysectomisé, ce qui la distingue de la gonadotrophine urinaire.

En France, on réserve le nom de prolans aux gonadotrophines urinaires. Ce sont des hormones sécrétées par le placenta et qu'on retrouve dans le sang, l'amnios, le placenta, l'embryon. Il y a deux prolans A et B. Contrairement aux gonadotrophines hypophysaires, ils sont inactifs chez l'animal hypophysectomisé (Selye, Collip et Thompson, Reichert, 1933). Il y a formation de faux corps jaune sans maturation folliculaire. Les follicules stimulés sont moins nombreux chez l'animal entier. L'augmentation de poids des ovaires est bien inférieure à celle que l'on observe en se servant des extraits hypophysaires (Evans). Il en est ainsi pour le testicule du canard (Schockaert) et du coq (Hamburger). Ils sont inactifs chez la guenon impubère (Engle, 1934). Lipschütz a émis l'hypothèse qu'ils ne font que sensibiliser le follicule à l'hormone hypophysaire chez l'animal entier. L'injection simultanée à des rats de prolan et d'extrait hypophysaire permet une stimulation bien supérieure à celle que l'on obtiendrait si les deux effets de ces deux hormones ne faisaient que s'ajouter. C'est ce qu'Evans appelle « l'augmentation effect ». Il explique ce phénomène par la présence d'une hormone hypophysaire spécifique, qu'il aurait réussi à isoler. Mais Hisaw et Fevold en donnent une explication différente. Ils ont réussi à faire varier la réponse ovarienne suivant la concentration de la gonadostimuline A dans le mélange. Le prolan serait lui-même un mélange plus riche en facteur B qu'en facteur A. En ajoutant de la gonadostimuline A, on augmenterait le rapport facteur A sur facteur B, et il faudrait que ce dernier atteigne une certaine valeur pour que la stimulation ovarienne soit maxima. En outre, par injection d'un

mélange riche en gonadostimuline B et pauvre en gonadostimuline A, Fevold et Hisaw obtiennent une stimulation ovarienne identique à celle que causerait l'injection de prolan.

Il n'est pas possible de différencier actuellement, au point de vue physico-chimique, les prolans des gonadostimulines. Il semble cependant que ces substances ne soient pas chimiquement absolument semblables. Si l'on injecte pendant plusieurs semaines à l'animal de la gonadostimuline, une antihormone spécifique apparaît dans ses humeurs et le rend réfractaire aux injections postérieures de gonadostimuline. Si on injecte alors du prolan, il réagit comme un animal neuf (Collip).

Chez la femme normalement réglée, les gonadotrophines A et B existent en très petite quantité. Chez la femme castrée, on peut doser le facteur A sur 30 à 40 cm^3 d'urine, tandis que le facteur B est en quantité minime. Le facteur B peut apparaître dans le cas de cancer extra-génital après traitement par les rayons X, et chez l'homme après castration ou s'il existe certaines tumeurs du testicule (Courrier). Elles viennent probablement de l'hypophyse, et l'on ne peut parler de prolan.

L'urine de femme enceinte contient une quantité importante de gravido-prolans, surtout de prolan B, mis en évidence par la réaction de Zondek et Aschheim (1928), et dont le taux peut s'élever jusqu'à 5.000 unités par litre d'urine. De tous les animaux, seule la jument gravide présente dans ses urines une faible quantité de prolan A, malgré une prolanémie accusée. Les autres n'excrètent pas de prolan. Le prolan de femme enceinte est plus riche en prolan B qu'en prolan A, alors que l'extrait hypophysaire contient davantage de gonadostimuline A que de gonadostimuline B. Ces prolans sont d'origine chorio-placentaire (Collip, Aron, Philip).

CHAPITRE IV

LE CYCLE MENSTRUEL NORMAL

De toute antiquité, les médecins ont été attirés par le problème de la menstruation. En 1828 seulement, Karl Ernst v. Baer découvre l'œuf humain. Gendrin (1838) et Pierre de Boismont (1842) lient entre eux les deux phénomènes de l'ovulation et de la menstruation et en admettent la simultanéité. En 1847, Bischoff et Pouchet pensent que le terme de l'ovulation se trouve à la fin de la menstruation. Pflüger, en 1866, confirme la chose et tente d'expliquer les hémorragies congestives utérines par une excitation nerveuse que provoquerait la pression intrafolliculaire due à la croissance du follicule. Mais von Knauer et Halban, en obtenant la menstruation chez les singes femelles castrées par implantation d'ovaire dans la musculature périphérique, détruisent cette hypothèse et démontrent que les ovaires sécrètent des substances chimiques résorbées par le corps et provoquent la menstruation. Fraenkel, de Breslau, situe l'ovulation vers le douzième jour qui précède les règles et attribue un grand rôle au corps jaune dans le déterminisme des règles, ainsi que dans l'hyperplasie intermittente du tractus génital, idées reprises en 1907 par Ancel et Villemin. En 1908, Regaud et Dubreuil démontrent que le rut, chez l'animal, se produit en l'absence de tout corps jaune, celui-ci se formant après. On doit à Hitschman et Adler (1908) la première description des transformations cycliques de la muqueuse utérine. Schröder, en 1928, met en lumière la concordance des deux cycles ovarien et endométrial.

Cependant, avant d'aborder l'étude du cycle menstruel normal tel qu'il se présente chez la femme arrivée à la période de maturation sexuelle, il est bon de dire quelques mots des stades infantiles et pubertaires qui le précèdent. De même, nous terminerons ce chapitre par quelques lignes sur la physiologie de la ménopause.

De la naissance à l'âge de 10 ou 11 ans, l'ovaire de la fillette présente des follicules de 2 à 4 millimètres de diamètre, dont l'involution donne de faux corps jaunes voués à la résorption. Leur granuleuse sécrète de la folliculine en quantité minime. L'hypophyse ne contient que de la gonadostimuline A (Wirtz), la gonadostimuline B apparaissant seulement au moment du premier cycle menstruel. Il est probable que la fillette ne réagit pas à sa propre gonadostimuline, ses ovaires étant trop peu évolués. Si on implante à l'animal des fragments d'hypophyse d'enfant, il présente la même puberté précoce qu'avec l'implant d'hypophyse d'adulte. Mais Brindeau et Hinglais, Aron, Smith et Engle ont démontré qu'il faut à l'animal un âge suffisant. S'il est trop jeune, les gonadostimulines ne provoquent ni maturation folliculaire, ni sécrétion de folliculine.

Vers la 12e année, on observe, outre une poussée de croissance somatique, une augmentation du principe gonadotrope. L'activité ovarienne s'accroît, et, avant l'apparition des caractères sexuels secondaires, l'excrétion d'œstrogènes peut atteindre 300 U.-S. par litre, soit davantage que la folliculinurie moyenne de la femme (Turpault).

Le stade pubéral apparaît vers la 13e ou 14e année. La sécrétion gonadotrope augmente. La folliculinurie atteint 300 à 400 U.-S. La pilosité pubienne, la pilosité axillaire, le développement mammaire, apparaissent, ainsi que des dépôts graisseux caractéristiques. L'ovaire grossit et ses follicules deviennent capables d'ovuler.

L'utérus, formé par du tissu conjonctif chez la fillette, se développe et passe de la rétroversion infantile à l'antéversion de l'adulte, par accroissement plus rapide de la paroi

postérieure. Les fibres musculaires se développent. L'endomètre s'épaissit. Enfin, le psychisme se transforme, l'instinct sexuel, la libido apparaissent.

Puis les règles s'installent. Elles mettent deux ou trois ans à prendre leur type définitif. Les caractères sexuels secondaires se parachèvent. Les instincts maternels et sexuels naissent et se développent.

Le problème de la menstruation est loin d'être résolu aujourd'hui. La théorie de Robert Meyer plaçait l'œuf au centre de tous les phénomènes de la génération. La menstruation était l'avortement de l'œuf non fécondé. Les recherches hormonales de ces dernières années ont, semble-t-il, porté le coup de grâce à cette théorie, et permis de lui en substituer une autre, que peut-être, d'ailleurs, les découvertes futures feront remanier.

Zondek écrit : « Il est logique de rendre responsable le lobe antérieur de l'hypophyse des hémorragies menstruelles. » Il voit dans le lobe antérieur le véritable moteur de la fonction sexuelle : sans lui, pas de fonction ovarienne, pas de reconstruction de la muqueuse utérine, pas de menstruation. Hartmann voit dans la menstruation un phénomène positif provoqué par l'action hypophysaire, et Simonnet désigne cette hormone hypothétique sous le nom d'hormone menstruogène. Pour Firor et Geiling, Wilson et Kurzrok également, le lobe antérieur produit une substance hémorragisante.

Le lobe antérieur de l'hypophyse sécrète la gonadotrophine A, hormone de maturation folliculaire. Son taux s'élève progressivement jusqu'au onzième ou douzième jour. Sous son action, le follicule croît. Il se forme de la folliculine dans les cellules thécales. Le follicule augmente de volume par suite de la plus grande quantité de folliculine, l'ovule croissant peu, avec des cinèses dans les cellules thécales, folliculeuses, et dans les cellules conjonctives de voisinage. Les follicules involutifs non dégénérés ne sont pas exempts de cette multiplication cinétique.

La folliculine stimule la prolifération de la muqueuse uté-

rine. Le taux de la folliculine augmentant progressivement, elle va annuler biologiquement, à un moment donné, en général vers le onzième jour, l'action de la gonadostimuline A, et la gonadostimuline B, hormone de lutéinisation venue du lobe antérieur de l'hypophyse, entre en action vers le douzième jour. Au douzième jour également, ou au treizième, l'ovisac se distend rapidement, l'ovaire se congestionne, puis le follicule se rompt et l'ovulation a lieu. Le prolan B provoque la formation du corps jaune et la production de la progestérone dans les cellules de la granulosa. Les cellules folliculeuses, augmentées de volume, se multiplient et forment une couche épaisse dans le follicule en voie de cicatrisation. Les cellules thécales se multiplient et les vaisseaux partant des thèques pénètrent dans la couche lutéinique.

L'action de la gonadostimuline A isolée, le taux de la folliculine décroît, atteignant 200 U.-S. au dix-septième jour; cette chute libère la gonadostimuline A, qui, agissant à nouveau, provoque une seconde montée folliculinique jusqu'à 600 U.-S. vers le vingt et unième jour. Pendant ce temps, la progestérone empêche le développement d'autres follicules et provoque dans l'endomètre la phase de sécrétion conduisant à l'état prégravidique ou prémenstruel. Mais la réponse utérine à l'action de la progestérone est conditionnée par l'action associée de la folliculine; la lutéine seule est incapable de provoquer la dentelle utérine. La réceptivité de l'utérus à l'action de la progestérone est fonction de la quantité de folliculine présente dans l'utérus. Il n'en faut ni trop, ni pas assez.

Quand le corps jaune est en pleine activité, la folliculine a atteint une grande concentration, qui inhibe l'action des deux facteurs gonadotropes A et B. Dès le vingtième jour, leur taux commence à décroître. L'ovaire se trouve isolé de ce fait de la stimulation hypophysaire, d'où chute brusque du niveau de folliculine, dont le taux descend à 150 U.-S. au vingt-huitième jour, et de progestérone, qui, après avoir

atteint son maximum vers le vingtième ou vingt et unième jour et inhibé à cette époque, pour certains auteurs, le facteur B, revient au zéro au vingt-huitième jour. C'est la dégénérescence du corps jaune, due à la chute du facteur B, qui entraîne la disparition rapide de la progestérone.

La menstruation se produit. Mais le facteur hypophysaire libéré stimule à nouveau l'ovaire. Un follicule se développe et termine son cycle à la menstruation suivante.

La fin de l'hémorragie se produit quand le taux de la folliculine est suffisant pour faire sentir son action sur la couche basale de l'endomètre.

Voyons maintenant le comportement des effecteurs : trompes et utérus, vagin et glandes mammaires.

Premier jour (début de la menstruation) au quatorzième : des phénomènes de sécrétion se produisent dans quelques éléments de l'épithélium tubaire. Dans l'utérus, les deux tiers de la muqueuse hémorragique sont détruits et éliminés, la zone résiduelle profonde restant seule, avec son chorion conjonctif et ses culs-de-sac glandulaires, disposés de façon irrégulière (période de desquamation) (Schröder).

Pendant la période de réparation, aux troisième et quatrième jours, l'étalement de l'épithélium glandulaire tapisse les zones choriales cruentées, et la cicatrisation se produit. Du quatrième au quatorzième jour, la muqueuse prolifère, s'épaissit jusqu'à atteindre le triple de son épaisseur primitive, grâce aux multiplications cellulaires dont sont le siège l'épithélium de surface et l'épithélium glandulaire, et aussi un peu les cellules choriales. L'épithélium est cylindrique avec cytoplasma homogène et pôles apicaux nets; les glandes, d'abord droites et étroites, s'élargissent et deviennent flexueuses. On peut observer, en outre, un léger œdème interstitiel.

Du quatorzième au vingt-huitième jour (après l'ovulation), les phénomènes de sécrétion de l'épithélium tubaire régressent. Des cellules intercalaires se constituent, puis dégénèrent et s'éliminent.

La muqueuse utérine est le siège de modifications impor-

tantes. C'est la période de sécrétion. Dans les cellules des glandes contournées et à large lumière, apparaît une vacuole infra-nucléaire, puis une autre supra-nucléaire. Du glycogène, de la graisse intracellulaire, sont sécrétés. L'œdème infiltre les deux tiers superficiels, et plus, du chorion. Les vaisseaux néoformés se dilatent vers la fin de cette phase avec production de suffusions sanguines.

Le vagin subit, comme dans la première phase, peu de modifications, et la glande mammaire, qui avait subi une légère prolifération des acini, voit cette prolifération s'accuser davantage.

Lorsque, au cours du cycle, la rupture folliculaire ne se produit pas, c'est-à-dire dans le cas de cycle anovulaire, l'absence de corps jaune n'empêche pas la menstruation. Heape a étudié le fait chez *Macacus rhesus* autrefois, puis Marie van Herwerden (1905), et, depuis, Corner, Allen, Bartelmez, Knaus, Novak, l'ont étudié chez la femme. La menstruation se produit à la date normale, et est accompagnée des mêmes manifestations cliniques (Corner, Hartmann).

Le dosage du glycuronate de prégnandiol urinaire, les biopsies utérines, permettent seules d'affirmer l'existence d'un tel cycle. Il s'observe surtout après la puberté et avant la ménopause. La muqueuse utérine prend l'allure histologique de la phase prolifératives et y reste. Elle ne passe pas à la phase de sécrétion.

Pour Zondek, pour Ramos et Emilio Colombo, pour Podresen-Bjergaad, Frank, la valeur du taux de la folliculine passe par deux maxima, intermenstruel et prémenstruel. Powers, Varley et Morel, Jongh et Laqueur pensent que le flux menstruel chez la femme est dû à la descente folliculinique. Ils confirment les travaux d'Allen, qui provoque la menstruation chez *Macacus rhesus* par aspiration du contenu des follicules mûrs. Pour eux, la folliculine est donc l'hormone capitale de l'hémorragie, l'hormone du corps jaune n'étant qu'un simple renfort non indispensable à la production du flux menstruel. Novak écrivait en 1935 que la diminution de la

folliculinémie est la cause de la perte sanguine de la menstruation.

Ramos explique l'absence d'hémorragie pendant la période intermenstruelle, au moment de la première descente du taux de la folliculine, par le rôle du corps jaune à ce moment. Il entraverait par l'action de la progestérone celle du facteur gonado-stimulant sur l'ovaire.

Courrier et Mme P. Helmer-Dupic obtiennent, en traitant des femmes atteintes d'aménorrhées de déficience et soumises à un traitement endocrinien, des résultats qui semblent en désaccord avec la théorie du déterminisme de la menstruation par « privation hormonale ». Ils obtiennent la menstruation alors que l'organisme est fortement imprégné de progestérone. Traitant leurs malades par la progestérone d'emblée, ils obtiennent des résultats qui s'opposent à l'opinion de Clauberg, selon laquelle l'hémorragie apparue au cours d'un traitement lutéinique succédant à des injections d'œstrogène s'explique par l'interruption de cette folliculinisation préalable. A propos de l'apparition de l'hémorragie dans le traitement par la folliculine suivie de progestérone, ils écrivent : « La muqueuse réagit d'autant plus difficilement à la progestérone qu'on s'éloigne du traitement folliculinique; et à un moment donné, l'endomètre ne répond plus à l'hormone lutéinique; c'est une absence de réceptivité, et non d'hormone, qui en est cause. »

Zondek envisage à propos de la cause de l'hémorragie trois possibilités : ou bien l'hémorragie est provoquée par l'arrêt de la folliculine ou de la progestérone; ou bien folliculine ou progestérone donnent naissance à une substance dérivée qui est la vraie substance hémorragisante; ou bien l'arrêt de la folliculine ou de la progestérone déclenche dans d'autres glandes, peut-être la surrénale, la sécrétion de substance hémorragisante. La surrénale joue un rôle dans le cycle du rat (Zuckermann). Il penche plutôt vers ces deux dernières propositions.

Quant à P. Mocquot, Moricard, et S. Letendre, ils pen-

sent que « les hormones agissant sur la muqueuse utérine y conditionnent l'apparition de substances chimiques non hormonales, peut-être de diastases, qui seraient pour une part directement responsables des phénomènes vasculaires et hémorragiques observés dans le chorion de la muqueuse utérine lors de la menstruation ». Cette hypothèse, selon eux, trouve une base solide dans le fait que le sang menstruel est incoagulable.

Les équilibres endocriniens de la période gravido-puerpérale.

Nous nous servirons, pour la rédaction de ce chapitre, des enseignements de notre Maître, M. Rivière.

L'ovule fécondé dans la trompe par un spermatozoïde, le cycle menstruel est interrompu. L'œuf se divise, tout en continuant sa migration, puis il pénètre dans la cavité utérine, dont la muqueuse a subi la transformation prégravidique. Il a fallu pour cela que le corps jaune agisse par son hormone, la progestérone, sur l'endomètre, que la folliculine a sensibilisé. L'œuf s'y implante. Une quantité importante de prolan apparaît dans l'organisme maternel aussitôt que le trophoblaste est en contact avec les vaisseaux utérins. Ce prolan est riche en facteur B lutéinisant.

L'involution du corps jaune n'a pas lieu, la gonadostimuline B de l'hypophyse étant suppléée par le prolan B placentaire. Cette glande continue à sécréter progestérone et folliculine. A la date des règles, la desquamation endométriale ne se produit pas, et la muqueuse prend au contraire le type décidual. La folliculine atteint 300 U.-S. par litre de sang ou d'urine au début de la grossesse, au lieu de 150 U.-S. à la fin du cycle menstruel, et son taux augmente constamment jusqu'au terme, où il peut atteindre 100.000 unités par litre. Le placenta, en effet, sécrète de la folliculine, et en sécrète d'autant plus qu'il grossit davantage.

Le taux de la progestérone augmente au début de la gros-

sesse, puis reste stationnaire jusqu'au terme; malgré la dégénérescence du corps jaune vers le cinquième mois, ce qui plaide en faveur d'une suppléance du placenta.

Il doit exister un équilibre déterminé folliculine-progestérone, sans lequel le maintien de la gravidité ne peut avoir lieu. La folliculine se présente comme antagoniste de la progestérone. Elle détermine une augmentation du tonus utérin, alors que la progestérone cause un ramollissement de l'utérus; en excès, la folliculine provoque la congestion de l'endomètre avec dilatation capillaire et raptus hémorragiques, et tend ainsi à compromettre la structure prégravidique, œuvre de la progestérone. Cette action abortive de la folliculine n'est pas à craindre à la fin de la grossesse, le fœtus et ses annexes étant solidement implantés. Peut-être cette hormone joue-t-elle un rôle dans le déterminisme du travail au moment du terme. Pendant la grossesse, la folliculine joue probablement un rôle dans le développement de l'utérus et de son système vasculaire.

Les prolans apparaissent rapidement en quantité massive. Ils peuvent atteindre 30.000 U.-S. par litre de sang ou d'urine. Puis leur taux reste stationnaire jusqu'au voisinage du terme, où il décroît brusquement. Parfois il commence à décroître à partir du cinquième mois, mais il ne descend jamais au-dessous de 5.000 U.-S. par litre.

La quantité considérable d'hormones ovariennes pendant la grossesse bloque la sécrétion des gonado-stimulines hypophysaires. Le prolan est trop pauvre en facteur A pour assurer la maturation des follicules ovariens. L'atrophie du corps jaune vers le cinquième mois vient, sans doute, de la suppression progressive de la sécrétion gonadotrope hypophysaire, qui apportait un supplément de facteur A au prolan, permettant de lui donner une plus grande activité en réalisant un meilleur rapport facteur A sur facteur B.

Pendant la parturition, la folliculine déclenche les contractions utérines. L'ocytocine, hormone du lobe postérieur de l'hypophyse, excite ces contractions, mais la présence de la

folliculine facilite beaucoup son action. La progestérone, au contraire, s'oppose à la contraction du muscle utérin. Chez les animaux auxquels on enlève le lobe postérieur, l'accouchement a lieu normalement (Smith). L'ocytocine ne serait donc pas indispensable. Il semble donc que le travail a lieu lorsque le taux de la folliculine sanguine a dépassé un certain seuil, ou encore lorsque descend celui de la progestérone, conditions réalisées au voisinage du terme. Cette conception, cependant, ne permet pas d'expliquer l'accouchement prématuré qui suit la mort du fœtus.

Au moment de la lactation, les glandes mammaires subissent l'action d'une hormone hypophysaire (Stricker et Grueter). Bate et Riddle l'ont isolée et lui ont donné le nom de « prolactin ». Elles se mettent alors à sécréter. Mais elles ont été préparées à ce rôle pendant la grossesse.

La prolifération mammaire s'observe dès la grossesse. L'injection de folliculine à fortes doses pendant plusieurs semaines provoque chez l'animal le développement des canaux galactophores et des acini sécréteurs. La sécrétion n'a pas lieu tant qu'on injecte de la folliculine. Chez l'animal hypophysectomisé, l'hyperplasie mammaire ne s'observe pas (Collip). Cela permet de penser que l'action de la folliculine n'est pas directe, mais a lieu par l'intermédiaire de l'hypophyse.

La progestérone semble jouer un rôle, quoique beaucoup plus modeste. Les extraits lutéiniques actifs sont sans action sur la glande mammaire (Corner et Allen). Il semble cependant que progestérone et folliculine conjuguées provoqueraient une hyperplasie plus marquée des acini.

Pendant la grossesse, le lobe antérieur subit des modifications histologiques probablement sous la dépendance de l'hyperfolliculinémie existant à cette époque. On peut, en effet, obtenir l'apparition des « cellules de grossesse », larges cellules à protoplasma légèrement acidophile, dans le lobe antérieur de l'animal, par injections de fortes doses de folliculine. Ces cellules existent chez la femme enceinte ou en cours d'allaitement. D'autre part, si l'on injecte à l'animal

des doses croissantes de folliculine, la cessation brusque du traitement entraîne au bout de deux à trois jours la sécrétion lactée. Il semble bien que la folliculine provoque la sécrétion de prolactine par l'hypophyse.

Les cellules de grossesse ne sécrètent pas de prolactine pendant la gravidité. Il y a en effet à cette époque une inhibition due, sans doute, à la folliculine. Chez les rongeurs, l'injection de folliculine après l'accouchement empêche la montée laiteuse. A doses plus fortes, cette même hormone détermine une diminution, voire un arrêt de la lactation (Smith, Collip, Nelson). La folliculine porte son action inhibitrice sur l'hypophyse, et non sur la glande mammaire. En injectant quelques centimètres cubes de prolactine à un cobaye qui vient de mettre bas et chez qui on a empêché la montée laiteuse par des injections de folliculine, on voit la lactation s'établir aussitôt (Nelson). En outre, l'injection de prolactine à des cobayes gravides provoque l'avortement rapide (Nelson). Il semble qu'en dehors de la folliculine le système nerveux joue également un rôle inhibiteur de la lactation au cours de la grossesse. La réplétion utérine inhiberait par voie réflexe la sécrétion de prolactine par l'hypophyse. Si on enlève par césarienne le fœtus et les annexes d'un cobaye gravide, l'injection utérine de paraffine empêche la montée laiteuse (Collip).

Les équilibres endocriniens de la ménopause.

Vers la cinquantaine, parfois avant, l'ovaire cesse peu à peu son activité, et la femme voit s'installer chez elle la ménopause. Il semble que la sécrétion ovarienne soit le fait primitif. La sécrétion hypophysaire n'étant plus freinée par les hormones ovariennes, augmente au contraire. Quoi qu'il en soit, les équilibres endocriniens de la ménopause sont loin d'être bien connus. Zondek distingue trois stades : hyperhormonal, oligofolliculaire, prolanurique.

Au cours du stade hyperhormonal, on constate l'existence de kystes folliculaires, avec hyperplasie de l'endomètre et ménométrorragies, conséquences de l'hyperfolliculinie, due à l'absence de rupture folliculaire et de formation du corps jaune. Peut-être l'ovarite scléro-kystique est-elle la conséquence de l'hypersécrétion de gonadostimuline A avec hyposécrétion de gonadostimuline B, par l'hypophyse. Il n'a pas de troubles subjectifs.

Avec le stade oligofolliculinique, la sécrétion de folliculine diminue et s'arrête par suite de l'atrésie ovarienne. Aucun follicule n'est prêt à mûrir (Engle). L'atrophie utérine et vulvo-vaginale s'installe, et la femme présente des troubles psychiques et neuro-végétatifs plus ou moins prononcés.

Avec la disparition de la fonction ovarienne, on arrive, enfin, au stade prolanurique. Le sang contient de la gonadostimuline A, et l'urine peut en présenter jusqu'à 300 U.-S. par litre (Œsterreicher, Wirz, Zondek). Les hormones sexuelles ne freinent plus l'hypophyse. La gonadostimuline B existe en très petite quantité (Heller). La présence constante de gonadostimuline A dans les urines, à un taux d'au moins 110 U.-S. par litre, indique la mort de l'ovaire (Zondek, Wirz).

On a beaucoup discuté sur le mécanisme de la ménopause, et le problème est loin d'être résolu. Si l'on a pu ranimer la sécrétion ovarienne chez les animaux séniles par l'implantation hypophysaire, il ne peut en être de même chez la femme, où le récepteur ovarien ne répond plus à la stimulation hypophysaire (Siegmund). Le sang, à la ménopause, contient de fortes quantités de gonadostimuline, comme nous l'avons vu. Peut-être, par suite de la pauvreté des humeurs en gonadostimuline B, à la phase hyperhormonale, le déséquilibre du rapport facteur A sur facteur B suffit-il à provoquer des lésions de l'ovaire. Dans l'acromégalie, où existe le déséquilibre entre les deux facteurs, on observe l'atrophie ovarienne.

CHAPITRE V

LES SYNDROMES OVARIENS

Courrier, Allen et Doisy, Corner et Allen, Butenandt, révélèrent la dualité de la sécrétion ovarienne. L'étude de l'insuffisance ovarienne s'en trouva complètement modifiée. Folliculine d'une part, lutéine d'autre part, complémentaires l'une de l'autre et antagonistes, peuvent réaliser chacune leurs propres syndromes, par excès ou par insuffisance de sécrétion. Les gonadostimulines hypophysaires, qui commandent la sécrétion de ces hormones grâce à leur action excitante sur l'ovaire, entrent, elles aussi, en ligne de compte.

Nous étudierons donc les syndromes d'hypo et d'hyperfolliculinisme, puis les syndromes hypo et hyperlutéiniques. En réalité, ce ne sont là que des schémas. Le problème de l'insuffisance ovarienne est souvent complexe. L'hyperfolliculinisme s'associe souvent à l'insuffisance lutéinique, et le syndrome d'hypofolliculinisme est, en réalité, fréquemment une insuffisance ovarienne totale.

Le *syndrome d'hypofolliculinisme* présente deux aspects différents suivant qu'il apparaît au moment de la puberté ou, au contraire, chez la femme normalement réglée jusque-là.

Au moment de la puberté, l'origine des troubles est en général hypophysaire. Un cranio-pharyngiome, une tumeur de la base, une atrophie de l'antéhypophyse, sont les grands responsables. Infantilisme, adiposité, insuffisance thyroïdienne ou surrénale, accompagnent les signes d'insuffisance ovarienne que nous allons étudier.

Il s'agit d'une grande jeune fille maigre, d'allure masculine. Les os sont épais, l'ensellure lombaire est faible. La pilosité

peut manquer ou, au contraire, être très développée, à topographie mâle.

Le tractus génital garde le type infantile par suite de l'absence de sécrétion ovarienne. Vagin, utérus, vulve, sont petits et peu développés. L'utérus peut être atrophique. Le cycle menstruel manque. Parfois il existe de la leucorrhée, par hypersécrétion des glandes cervicales.

Les seins peuvent être assez développés, mais ils sont ptosiques et très riches en tissus graisseux.

La recherche de la folliculinurie et de la folliculinémie est négative. On peut rarement trouver des gonadostimulines.

Tantôt cet état est définitif, tantôt une fonction ovarienne insuffisante finit par s'établir. Mais l'endomètre prolifère peu au cours du cycle, et l'oligoménorrhée en est la conséquence, ou bien le muscle utérin manque de tonicité et engendre l'hyperménorrhée. La plupart du temps, l'utérus trop petit, trop conjonctif, expulse mal les caillots et les débris endométriaux, rendant les règles douloureuses. Il est rétroversé ou, au contraire, en antéversion excessive. Les examens de laboratoire ne permettent de mettre en évidence qu'un taux faible de folliculine, et même parfois de gonadostimuline.

Chez la femme normalement réglée auparavant, c'est après l'ablation des glandes génitales, la radiothérapie, la ménopause ou les infections pelviennes génératrices d'atrophie que le syndrome apparaît.

L'aménorrhée s'installe. Les organes génitaux subissent une lente atrophie. Des troubles neuro-circulatoires apparaissent, d'autant plus vite que la sécrétion folliculaire s'est tarie plus brusquement. Ils sont surtout nets chez la femme à équilibre vagosympathique instable.

Les malades se plaignent de bouffées de chaleur, de vertiges, de migraines, conséquence des troubles vaso-moteurs. Elles deviennent parfois hypertendues.

Le psychisme est lui-même atteint. Elles deviennent irritantes, nerveuses, avec des troubles de la mémoire. Une psy-

chose maniaco-dépressive peut choisir cette occasion pour éclater.

L'équilibre hypophyso-ovarien étant rompu au profit de l'hypophyse, on assiste à une diminution du taux de la folliculine sanguine et urinaire, avec augmentation des gonadostimulines, surtout du facteur A.

La folliculine tient la première place dans le traitement du syndrome d'hypofolliculinisme. Mais il ne faut pas perdre de vue qu'avec la folliculine on réalise une opothérapie uniquement substitutive, cette hormone n'ayant aucune propriété d'action excitante sur l'ovaire. Les ovaires féminins peuvent sécréter jusqu'à 50.000 unités internationales, soit 50 milligrammes au cours du cycle menstruel. Les trop petites doses sont inefficaces. Le traitement doit être périodique. Les substances œstrogènes produisent des effets métaplasiques à condition que l'action hormonale soit continue (Allen et Nelson, P. Mocquot, R. Moricard, Cauchoix). Les intervalles de repos de quinze jours à trois semaines suffisent à écarter le danger de cancérisation ou de production de tumeurs fibreuses. En cas de suspicion de cancer, il est cependant prudent de s'abstenir. La voie buccale est de beaucoup la moins active.

On prescrit la folliculine dans les douze premiers jours après le début des règles. La dose est de deux à quatre ampoules de 1 milligramme ou 5 milligrammes de benzoate de dihydrofolliculine par mois, ou de douze à quinze ampoules dosées à 0 mg. 01 (G. Jeanneney et M. Rosset).

Dans l'infantilisme génital avec malformations utérines importantes, certains prescrivent 2 milligrammes de benzoate d'œstradiol par voie intramusculaire tous les quatre jours, pendant des mois. Les cycles menstruels sont parfois longs à s'établir, par suite de l'inhibition passagère due au traitement, et qui peut durer deux à trois mois. En cas d'échec, on recourra aux thérapeutiques excito-ovariennes.

Dans l'hypogénitalisme secondaire, la voie buccale peut ordinairement suffire avec des doses de 1/4 à 1/2 milligramme par jour.

L'opothérapie stimulatrice s'adresse aux cas où le lobe antérieur d'hypophyse est plus particulièrement en cause. On utilisera les extraits hypophysaires, l'hormone gonadotrope du sérum de jument gravide, l'extrait d'urine de femmes castrées, toutes riches en facteur A. La posologie en est encore mal précisée. Il faut de préférence employer de fortes doses en injections intramusculaires pendant plusieurs semaines.

Les extraits thyroïdiens agissent quand il y a coexistence de symptômes hypothyroïdiens : 5 à 10 centigrammes suffisent. La tyroxine, stimulant général, activerait les cellules ovariennes ou hypophysaires.

Les agents physiques ont parfois un rôle efficace : la diathermie et l'irradiation ultra-violette par leur action stimulatrice sur le métabolisme cellulaire, la radiothérapie à la dose de 50 R une fois par semaine, pendant trois semaines, sur l'hypophyse et les ovaires, les injections vaginales chaudes et le massage gynécologique.

Si la déchéance organique joue un rôle étiologique, on usera utilement de l'iode, du fer, du calcium, de l'arsenic, des extraits hypophysaires.

Le *syndrome d'hyperfolliculinisme* expérimental a été réalisé sur l'animal par de nombreux expérimentateurs : Burch, Williams et Cunningham, Tietze, Pincus et Werthessen, Lacassagne sur le rat et la souris, Dahl Iversen et Hjoerdis Joergensen sur le cobaye, Clauberg sur le lapin, Zuckermann sur la guenon. Avec ces différents animaux, ils provoquent chez l'animal impubère une puberté précoce, et chez l'animal pubère une hyperplasie de l'endomètre avec augmentation de volume de la paroi musculaire de l'utérus, augmentation des glandes mammaires.

De grosses doses de folliculine données dans un temps assez bref provoquent chez la femme castrée non hystérectomisée une disparition de l'atrophie de castration des petites lèvres et du vagin, ainsi qu'une prolifération endométriale (Szarska, Kaufmann). On peut observer chez la fillette impubère qui a reçu également de la folliculine un développement

du mamelon, de l'aréole, et des tubercules de Mongommery (Browne, Moricard), une croissance des poils pubiens (Mazer et Israël).

Cliniquement, le syndrome d'hyperfolliculinisme se traduit chez la femme en activité sexuelle par des signes génitaux caractéristiques.

L'hyperplasie de l'endomètre va provoquer un bouleversement du cycle menstruel. Les règles ont d'abord une durée anormale et prolongée, puis s'installent ménorragies, métrorragies, aménorrhées même, ces dernières alternant avec des hémorragies interminables. En raison de ces dernières, A. Netter fait remarquer qu'on ne peut guère parler d'aménorrhées vraies.

La congestion mammaire précède les règles pendant quelques jours. L'augmentation de volume des seins tantôt double ou triple le volume de l'organe, tantôt reste au contraire discrète, tantôt peut manquer ou rester unilatérale. La malade se plaint de pesanteur au niveau des seins, de tension douloureuse. La douleur sera d'autant plus intense que la peau se laissera moins distendre, et elle pourra prendre sous l'effet de formations intramammaires (adénomes, adénofibromatoses kystiques, lésions de mammite plastique ou chronique) un caractère lancinant avec irradiations douloureuses à partir du siège de la liaison. En règle générale, la congestion mammaire disparaît avec la menstruation, et plus particulièrement quand le flux menstruel atteint son maximum d'abondance, « ce qui implique, comme l'écrivent Marcel Ferrier et Marie Carbonier, qu'il existe une relation entre ces deux éléments », relation que l'on peut se représenter comme une balance s'établissant entre la congestion et la décongestion.

La congestion utérine prémenstruelle est plus difficile à constater. Il faut, pour pouvoir apprécier les variations de volume de l'utérus, des examens répétés à intervalles rapprochés. Les malades accusent parfois une sensation de pesanteur.

L'ovaire n'est pas exempt de ces congestions périodi-

ques (Seguy). On peut constater par le toucher des gonflements périodiques ovariens. Les trompes utérines participent probablement à cette congestion.

A distance, les poussées congestives pourront provoquer souvent une augmentation de volume de la thyroïde. Les enrouements, les voiles de la phonation de la période prémenstruelle, traduisent une congestion plus ou moins intense de la muqueuse pituitaire. Rarement, les malades peuvent présenter des épistaxis ou des douleurs vésicales avec dysurie, crises cystalgiques, dont il faut rechercher la cause dans les poussées congestives d'origine ovarienne.

Le syndrome du quinzième jour de Gilbert-Dreyfus peut exister. Vers le milieu du cycle, le gonflement mammaire apparaît, accompagné de douleurs abdominales. L'utérus augmente de volume et des pertes sanglantes se produisent, parfois simples gouttes de sérosité, parfois pertes plus abondantes, avec le même cortège de sensations subjectives qu'au moment où les règles vont avoir lieu.

Chez la fillette de 7 à 8 ans, l'hyperfolliculinisme provoque un syndrome de puberté précoce, avec augmentation de volume des seins, pousse de poils au pubis et dans les aisselles, développement des petites lèvres, modification du psychisme, aménorrhée parfois, et la radiographie permet la constatation de la soudure prématurée des épiphyses.

Après la ménopause, l'hyperplasie de l'endomètre provoque des métrorragies, irrégulières et profuses le plus souvent, avec parfois une allure cyclique généralement transitoire, une allure de pseudo-menstruation.

En réalité, l'hypolutéinémie joue également un rôle dans l'apparition de ce syndrome. A l'origine, on trouve souvent un trouble dans le fonctionnement de l'hypophyse. Cette glande sécrète trop de gonadostimuline A, et pas assez de gonadostimuline B. Elle provoque aussi une maturation excessive des follicules ovariens avec absence de rupture folliculaire. L'ovaire sécrète trop de folliculine, et pas assez de lutéine. L'endomètre hyperplasié prend l'aspect en fromage de

gruyère (« swisscheese endométrium »). Puis la croissance des kystes folliculaires provoque une altération de la granulosa, qui perd son activité sécrétoire. L'hyperfolliculinisme diminue. L'endomètre se nécrose. Les hémorragies apparaissent. C'est le tableau que réalise « l'hyperplasie fonctionnelle de l'endomètre » de Cullen et Schroeder. Le folliculome, adénome ovarien à cellules granuleuses, est une autre forme clinique de ce syndrome.

Le diagnostic étiologique de ce syndrome a d'autant plus d'importance que la thérapeutique diffère sensiblement suivant la cause.

Le folliculome commandera l'ablation chirurgicale de la tumeur.

Dans le cas d'hyperfolliculinisme par dysfonction hypophysaire, on aura recours au prolan et à la lutéine.

L'injection de prolan, riche en facteur B et pauvre en facteur A, détermine une rupture du follicule et la formation de corps jaune. Il arrête les hémorragies. On injecte cinq ampoules de 500 unités en cinq jours. On peut également utiliser le sang ou l'urine d'une femme enceinte riche en prolan. Dans le premier cas, on fait une transfusion à la malade, la femme gravide servant de donneur. Dans le second cas, on injecte par jour 20 cm^3 d'urine filtrée au Berkefeld, en piqûre sous-cutanée, ou encore on en donne un litre par jour en goutte à goutte rectal.

La lutéine a une action symptomatique mais très efficace. Son injection provoque un arrêt de l'hyperplasie endométriale et la transformation prégravidique de la muqueuse. On l'emploie à dose de 3 à 4 milligrammes dans les syndromes ménopausiques; il peut être nécessaire de monter jusqu'à 20 ou 30 milligrammes.

Ménorragies et métrorragies peuvent être combattues par des injections de testérone (Audit, Douay, C. Béclère). On injecte 20 à 30 milligrammes trois à cinq jours avant la date des hémorragies, ou encore 10 milligrammes trois fois de suite (Turpault).

Dans les aménorrhées hyperhormonales de la jeune fille, il suffit d'une piqûre de lutéine de 10 milligrammes ou de deux piqûres, à une semaine d'intervalle, pendant la phase lutéinique où la température rectale matinale est au-dessus de 37°. Les règles reviennent environ quatre jours après l'injection d'hormone du corps jaune (C. Béclère et H. Simonnet).

On peut essayer d'obtenir une amélioration temporaire en provoquant au cours du toucher bimanuel la rupture des kystes folliculaires.

La castration chirurgicale ou radiothérapique sera employée chez les femmes âgées et qui s'installent dans la ménopause. On peut avoir recours également à la curiethérapie à faibles doses.

La fréquence des *syndromes d'hypolutéinémie* est grande. Dysménorrhée, stérilité, avortement, peuvent en être la conséquence. En présence d'une hypolutéocrinie, il convient de se demander si elle est primitive ou, au contraire, secondaire. Nous adopterons la classification suivante.

L'insuffisance de la sécrétion gonadotrope B provoque des hypolutéocrinies physiologiques à la puberté et à la ménopause. Que leur durée s'allonge anormalement, et elles deviennent pathologiques. A la ménopause, après une phase de ménorragies, puis de ménométrorragies, les règles disparaissent et font place à des « équivalents » (Gilbert-Dreyfus). Tous les mois, à date à peu près fixe, apparaissent chez la malade des céphalées, des troubles vaso-moteurs, de la pesanteur lombaire ou pelvienne, de la douleur ou de la tuméfaction mammaire, des troubles du caractère tels que nervosité, irritabilité.

Au cours de la vie génitale, les cycles menstruels deviennent irréguliers avec un flux variable en quantité. La malade est dysménorrhéique. La libido est normale. L'acrocyanose, l'obésité du tiers inférieur du corps, la laxité ligamentaire, révèlent l'insuffisance hypophysaire.

Les mêmes symptômes traduisent l'insuffisance lutéinique de la puberté.

Nous avons déjà fait remarquer que les syndromes d'hyperfolliculinisme se compliquent souvent d'hypolutéinémie. Dans l'insuffisance lutéinique secondaire à l'hyperfolliculinisme, les cycles sont courts, irréguliers, marqués vers le quinzième jour et avant le flux par la congestion et l'hyperesthésie mammaires, le nervosisme, la céphalée, l'exagération de la libido. Aménorrhées et ménorragies alternent, puis les ménorragies restent seules. L'ovulation s'accompagne souvent de petites hémorragies utérines. L'utérus peut être augmenté de volume avec une muqueuse villeuse et présentant des néoformations glandulaires. Mais les biopsies endométriales permettent de constater l'absence de transformation prégravidique de l'endomètre. La stérilité est fréquente, la nidation de l'œuf étant impossible.

Chez ces femmes petites et maigres souvent, à seins petits, avec parfois un peu d'hirsutisme et d'hyperthyroïdie, la puberté et l'éveil de la libido sont précoces.

Le taux hormonal des corps œstrogènes exagéré signe l'hyperfolliculinisme, et la biopsie endométriale l'hypolutéinémie.

Chez les femmes présentant des hypolutéocrinies primitives, la puberté a été normale ou, au contraire, un peu tardive. La dysménorrhée s'installe précocement. Les cycles sont irréguliers. Le flux est souvent précédé de gonflement du bas-ventre, de douleurs pelviennes et lombaires. Les seins sont gros et pauvres en tissus glandulaires. La libido est modérée, parfois nulle.

Il n'existe pas de syndrome du quinzième jour.

Quand l'insuffisance hypophysaire est à l'origine, les injections d'hormone gonadotrope B ou de prolan sont indiquées. On peut user de la diathermie pendant la phase lutéinique du cycle.

Dans l'hypolutéinémie primitive, c'est à la progestérone et aux extraits de corps jaune qu'on aura recours. En pratique, en cas de dysménorrhée, il est bon d'injecter 1 milligramme par jour, en commençant trois jours avant les règles. La stérilité se combattra avec des doses de 5 milligrammes

par jour, et l'on prolongera pendant plusieurs semaines en cas de grossesse. Krohn, Falls et Lackner combattent l'avortement habituel avec des extraits lutéiniques. On emploiera la dose de 1 milligramme et plus, deux fois par semaine, que l'on continuera pendant cinq mois pour mener la grossesse à bien.

Le *syndrome d'hyperlutéinémie* est rare. En dehors de la grossesse, il se rencontre dans la môle hydatiforme, et le chorio-épithéliome; le folliculome lutéinisé, affection très rare, et quelques tumeurs hypophysaires, telles que l'adénome à cellules éosinophiles. On a, à l'origine, tantôt une hypersécrétion de prolan par les tumeurs placentaires, tantôt une hypersécrétion de gonadostimuline B dans les cas de tumeurs hypophysaires.

CHAPITRE VI

LES TESTS D'EXPLORATION HORMONALE

Il est souvent mal aisé d'être renseigné sur le fonctionnement de l'ovaire et de l'hypophyse. Les tests que nous allons étudier, s'ils permettent de faire la lumière sur l'origine des troubles qui inquiètent parfois le gynécologue, ne prennent leur pleine valeur que comparés les uns aux autres, d'une part, et au tableau clinique, d'autre part.

Le titrage des corps œstrogènes permet d'avoir un aperçu de la sécrétion ovarienne. La courbe de folliculinurie est sensiblement parallèle à celle de la folliculinémie. Cependant la folliculinurie n'est pas le reflet exactement fidèle du métabolisme hormonal. Non seulement le rein n'est pas un émonctoire passif de la folliculine, mais encore les corps œstrogènes s'éliminent par la salive, le sang des règles, les matières fécales.

On emploie pour le titrage des corps œstrogènes la recherche des tests d'Allen et Doisy (apparition de cellules vaginales kératinisées chez la souris castrée) et de Doisy-Curtis (ouverture vaginale de la rate et de la souris impubère). Le premier est le plus généralement adopté.

Ce titrage est particulièrement délicat. On doit opérer sur plusieurs animaux de même âge, castrés depuis trois semaines à cinq mois, bien nourris, et chez lesquels on a préalablement vérifié l'état d'anœstrus par frottis vaginal. On leur administre l'extrait hormonal en trois injections sous-cutanées à quatre heures d'intervalle. Vingt-quatre à quarante-huit heures après la première injection, on fait plusieurs frottis vaginaux.

Selon H. Simonnet et Claude Béclère, le dosage des corps œstrogènes dans l'urine doit être fait dans 500 cm³ d'urine. Le prélèvement doit avoir lieu cinq à sept jours avant les règles. Le dosage biologique a lieu par la recherche du test d'Allen et Doisy sur la rate castrée et étalonnée. On doit concentrer les corps œstrogènes par manipulations chimiques identiques. Enfin, la mesure doit être formulée en unités internationales de folliculine, par comparaison avec le résultat obtenu par la folliculine cristallisée.

On a défini l'unité-souris comme « la plus petite quantité d'œstrogène capable de produire chez 75 p. 100 des animaux éprouvés un œstrus typique chez la souris castrée », l'injection étant faite en trois fois à quatre heures d'intervalle.

L'unité-souris vaut environ 5 unités internationales, soit 5/10 de γ de folliculine cristallisée.

L'unité-rat (Corner) est « la plus petite quantité d'œstrogène qui, administrée en injection sous-cutanée de 1/3 de centimètre cube à intervalles de douze heures pendant quarante-huit heures, détermine l'apparition dans le frottis vaginal de rates castrées, de cellules anucléées chez 50 p. 100 des animaux en expérience ».

Une unité-rat vaut, selon les auteurs, 5 à 10 unités-souris.

Les chiffres normaux sont de 200 à 500 unités internationales environ une semaine avant les règles.

La méthode physique de Chevallier consiste à mesurer l'intensité de la bande d'absorption ultra-violette de la folliculine au spectrophotomètre. On mesure l'élimination totale pendant tout un cycle. On pratique un seul dosage, portant sur les urines de la malade pendant le cycle entier, et ceci en raison de la variation du taux d'excrétion de la folliculine. La quantité excrétée pendant un cycle est de 150 à 300 μ. Dans les états d'hypofolliculinie elle est de 50 à 60 μ et de 700 à 800 μ dans l'hyperfolliculinie.

On ne peut doser la progestérone dans le sang. On peut, par contre, doser le glycuronate de prégnandiol, considéré comme un dérivé d'excrétion de la progestérone, bien qu'il

soit difficile, par la méthode pondérale de Venning : après extraction par l'alcool butylique, on obtient un précipité en traitant le résidu d'évaporation par l'acétone. Après dissolution dans l'alcool et dessiccation, ce résidu est pesé.

Le titrage biologique sert de test aux extraits de corps jaune et au pouvoir progestatif des composés synthétiques.

Dans le test de Corner-Allen (unité-Corner), on castre une lapine seize heures après le coït. On prélève une des cornes utérines comme témoin. Au bout de cinq jours d'injections hormonales, on lui compare l'autre corne. Si la dose injecté atteint une « unité-Corner », l'endomètre de cette dernière a une image en dentelle.

Le test de Clauberg (unité-Clauberg) utilise la lapine impubère. On lui injecte de la folliculine pendant deux jours, puis le produit lutéinique pendant cinq jours.

L'unité nidatrice de Courrier est ainsi définie : on injecte l'extrait lutéinique le sixième et le septième jour après le coït chez une lapine adulte castrée au sixième jour après le coït. La nidation a lieu à sa date normale, le huitième jour.

L'unité-nidatrice vaut à peu près une unité-Clauberg, soit 0 mg. 5 à 1 milligramme de progestérone cristallisée. Elle est un peu inférieure à l'unité-Corner.

Le chiffre normal moyen est de 2 milligrammes, le dosage se faisant, dans 1.500 cm^3 d'urine, cinq jours avant la date des règles.

Le dosage de la gonadostimuline B est le plus facile.

L'unité-souris est « la plus petite dose qui, injectée en six fois à la souris de 8 grammes, donne en cent heures les réactions I et II d'Aschheim ».

L'unité-lapin est la plus petite dose de prolan capable, en une injection intraveineuse, de donner chez la lapine de 2 kilos au moins un follicule hémorragique. Elle vaut 150 unités-souris.

L'unité-souris mâle est la plus petite dose qui, administrée en dix jours d'injections quotidiennes, provoque une augmentation de poids telle qu'elle atteigne 10 milligrammes chez le souriceau de trois semaines (G. S. B.).

Le dosage dans 500 cm³ d'urine fraîche prélevée au moment de l'ovulation chez la femme donne normalement un chiffre de 10 à 15 unités-souris.

La biopsie d'endomètre est aujourd'hui la plus sûre méthode d'exploration fonctionnelle de l'ovaire (Jeanneney et Palmer). La muqueuse utérine se modifie parallèlement à l'évolution du cycle ovarien (Schröder, 1912).

L'instrumentation se compose de la curette de Cotte ou de la sonde à aspiration de Novak-Varangot.

La menstruation est marquée par la chute de la « couche fonctionnelle » de la muqueuse, partie la plus superficielle, et son élimination. Puis suit la période de régénération. L'épithélium de surface se régénère aux dépens des culs-de-sac glandulaires qui ont persisté dans la couche profonde.

La phase de prolifération succède du cinquième au quatorzième jour. La couche fonctionnelle s'épaissit. Il existe des figures de mitose dans les glandes, le tissu conjonctif, les cellules de l'épithélium. Les tubes glandulaires sont légèrement contournés.

La période de sécrétion, du quatorzième au vingt-huitième jour, se caractérise par la disposition contournée des tubes glandulaires, plissés en dent de scie, avec des rosettes de cellules gorgées de glycogène et de l'œdème du chorion.

Enfin, c'est la phase de desquamation du vingt-huitième au deuxième jour, avec l'apparition d'hémorragies dans la partie superficielle du chorion, dégénérescence des tubes glandulaires et chute des éléments superficiels de la muqueuse.

Y a-t-il hyperfolliculinie, la biopsie pratiquée au dixième jour permettra de constater une prolifération glandulaire intense avec des tubes distendus, gorgés de mucus (aspect en fromage de gruyère).

La biopsie au vingtième jour montrera, dans les cas de surcharge lutéinique, une transformation déciduale de la muqueuse avec cellules claires, enclaves de glycogène, chorion compact.

L'absence d'action folliculinique se traduit par l'atrophie

de la muqueuse, avec rares tubes glandulaires, chorion épais, absence d'activité sécrétoire.

L'action isolée de la folliculine provoque une prolifération de la muqueuse, avec tubes glandulaires à peu près droits, figures de mitoses, œdème du chorion.

Cependant, si la muqueuse utérine est, comme dit Jayle, « le miroir de l'ovaire », l'ovaire n'est pas la source unique de folliculine. De même, toutes les muqueuses n'ont pas la même valeur de réceptivité. La muqueuse utérine est plus ou moins sensible suivant les individus. L'âge, la saison, le climat, les influences nerveuses et les conditions de vie jouent aussi leur rôle. Enfin, l'utérus peut ne pas répondre aux excitants hormonaux (métroses de réceptivité de Moricard), ou, au contraire, fixer « à l'extrême une minime partie de folliculine » (Varangot) par excès de sensibilité.

Il n'en reste pas moins que l'exploration de la muqueuse utérine est un des meilleurs tests d'exploration ovarienne, sinon le meilleur.

La kymographie utéro-tubaire (Rubin, Riazzi, Palmer) consiste dans l'insufflation utéro-tubaire avec enregistrement des oscillations. A la phase folliculinique du cycle, on observe des oscillations nettes, amplifiées par injections de post-hypophyse.

La phase lutéinique se caractérise par une absence d'oscillations même après injection d'hypophyse.

Dans les états d'hyperfolliculinie, il y a une augmentation des oscillations.

En prenant la température rectale le matin avant le lever, et le soir à 17 heures, on constate que pendant la phase folliculinique (quatorze premiers jours), la température du matin est plus petite que 37. Dans la phase lutéinique (du quinzième jour aux règles), elle est plus grande que 37 (Palmer). En l'absence de corps jaune ou dans les états d'hyperfolliculinie, elle reste basse pendant tout le cycle (Mocquot et Palmer).

La mesure du pH des sécrétions vaginales doit se recher-

cher sur un vagin n'ayant pas reçu d'injection depuis vingt-quatre heures. Doderlein, Menge, Loeser, Delarue, Brindeau, Cotte, ont établi qu'il est acide chez la femme adulte (pH 4,5). Le glycogène est fixé dans la muqueuse pariétale du vagin grâce à sa fonction folliculogénique. Il est transformé en acide lactique par les bacilles de Doderlein.

L'hypoacidité révèle une hypofolliculinie ou une infection vaginale.

L'hypoacidité se voit également à la période prépubérale (pH 6) et il existe une hypoacidité postmenstruelle de la femme adulte, ayant pour cause le passage du sang alcalin et le ralentissement des fonctions ovariennes. A la ménopause, l'acidité disparaît par arrêt de la fonction folliculinique, absence du glycogène pariétal et atrophie du vagin.

La glaire cervicale recueillie au milieu du cycle est alcaline et de pH 7,5 dans le cas de sécrétion folliculinique normale. Le frottis bactériologique est normalement stérile.

Le test de Lahm-Schiller consiste à badigeonner le col avec une solution iodée de Lugol, pour mettre en évidence le glycogène. En une demi-minute, le col prend une teinte brun acajou. L'absence de glycogène se traduit par une absence de coloration.

La recherche des empreintes plantaires (Ferrier), quoique de valeur inconstante, peut également fournir des renseignements.

La voûte plantaire se redresse au moment du premier jour des règles et de la ponte ovulaire, lorsque les sécrétions hypophysaires cessent.

CHAPITRE VII

HEMORRAGIES RETINIENNES ET EMBLYOPIES RYTHMEES PAR LA MENSTRUATION

(Observation Pesme et Audit.)

Nous soulignerons tout d'abord l'intérêt exceptionnel de ce cas. Il s'agit d'une malade suivie pendant cinq années de manière la plus régulière; elle s'est soumise à tous les examens qui ont été exigés, elle a suivi scrupuleusement tous les traitements prescrits, et elle a même accepté une grossesse jusque-là refusée. La plupart des malades n'ont ni cette constance, ni cette fidélité, ce qui rend dans la majeure partie des cas leur observation à peu près inutilisable au point de vue scientifique.

Observation.

Mme J... (Madeleine), 35 ans, demeurant à Bordeaux, est venue consulter l'un de nous pour la première fois le 1er juillet 1939 pour une diminution de la vision qui l'inquiète beaucoup. Depuis six mois, les troubles visuels ont commencé par la perception de points noirs flottants devant les yeux, comme une gaze légère avec de tout petits points noirs. Elle a été traitée par son médecin, le docteur Chassaing, qui lui prescrivit des toniques et reconstituants généraux. Depuis quelques jours, elle ne reconnaît plus les numéros de tramways à quelque distance.

A l'examen, nous trouvons à droite une acuité de 4/10, à gauche une acuité de 3/10. Cette vision n'est guère améliorée par une

correction optique, qui a pour but de compenser un astigmatisme conforme de 1 dioptrie à droite et de 3 dioptries à gauche, et que la skiascopie révèle d'ordre hypermétropique. L'examen du fond d'œil montre à droite de toutes petites lésions sous forme de petits amas blanchâtres, petits dépôts de cholestérine ou reliquats cicatriciels hémorragiques, à l'extrémité périphérique de certains vaisseaux rétiniens. On note aussi de toutes petites hémorragïes ponctiformes dans le voisinage des rameaux vasculaires terminaux et de petites taches blanchâtres. Rien au niveau de la région maculaire. Encore ces lésions ne sont-elles visibles qu'à droite.

La tension artérielle de cette malade est de 13/7 au Pachon. Les urines sont normales. Un B.-W. dans le sang est négatif.

La malade est soumise à un traitement par l'Enésol; au bout d'une vingtaine de jours, la vision remonte à 7/10 à droite, et à 6/10 à gauche.

Le 31 juillet, au moment des règles, la vision remonte à 5/10, puis à 4/10 quelques jours après.

On fait du cyanure de mercure intraveineux; la vision remonte à 7/10 et 6/10 vers le 15 août.

A ce moment, la mobilisation survient, puis la guerre, et nous perdons de vue la malade pendant un an environ.

En somme, au cours de cette première période, la malade a suivi uniquement un traitement antispécifique, qui ne paraît avoir donné aucun résultat, la vision diminuant toujours au moment des règles, pour revenir dans les jours suivants.

En 1939, pendant notre temps de mobilisation, elle fait sa première hémorragie massive du corps vitré au cours du mois de décembre. Elle en a fait ensuite deux autres à environ deux à trois mois d'intervalle, le vitré s'éclaircissant à chaque fois. Elle a été examinée pendant cette période par divers oculistes, qui ont porté différents diagnostics selon qu'ils voyaient la malade au stade d'inondation du vitré ou à la période d'éclaircissement.

Au retour de notre mobilisation, en septembre 1940, nous revoyons cette malade, qui nous indique que ses troubles visuels vont toujours en s'aggravant et que c'est toujours au moment des règles ou quelques jours auparavant que sa vision baisse, surtout du côté droit.

A l'examen, nous constatons du côté droit une hémorragie massive du corps vitré; à gauche, pas de signes ophtalmoscopiques. Devant l'échec du traitement antisyphylitique en 1939 et les rapports étroits qui paraissent régner entre menstruation et troubles oculaires, nous l'adressons au docteur Audit pour examen et traitement. Notre pensée est qu'il doit s'agir d'une femme en hyperfolliculinémie et que la substance œstrogène en excès doit déclencher au niveau des vaisseaux rétiniens capillaires des hémorragies, comme elle doit en déclencher au niveau de la muqueuse utérine.

Le docteur Audit note les points suivants : Les troubles visuels accusés par la malade furent d'abord précédés par des manifestations périodiques, céphalées intenses, vertiges, excitations ou obnubilations, douleurs sus-orbitaires et temporales droites, otalgies avec surdité passagère, enrouement, fourmillements du côté droit de la face, éruptions cutanées, prurit vulvaire et démangeaisons occipitales. Ces troubles, ultérieurement, précédaient ou accompagnaient les troubles oculaires.

Les règles ont débuté à 13 ans, durant trois à quatre jours, puis ont diminué après le mariage, ne dépassant pas un à deux jours, quelquefois en deux temps, survenant tous les vingt-deux à vingt-six jours. Elles étaient un peu douloureuses et précédées d'élancements dans la fosse iliaque droite pendant une semaine, ainsi que de gonflement des seins et du ventre. Pas de pertes, pas de fausses couches, pas de grossesse. Libido normale.

Pas d'antécédents dignes d'être notés.

A l'examen, malade de petite taille, 1 m. 46 pour 52 kilos, a engraissé de 10 kilos en quatre ans; adiposité fessière et abdominale; mains et pieds petits, doigts coniques, laxité ligamentaire, genu valgum, seins légèrement ptosés, aréole pâle et mamelons ombiliqués. Toucher vaginal négatif, utérus petit. Peau des jambes ichtyosiforme. Tension artérielle : Mx, 13; Mn, 7; Io, 6.

En somme, il s'agit d'une malade présentant de nombreux signes de la série hypophysaire.

On a alors cherché à déterminer si, chez cette jeune femme, il y avait hyperfolliculinémie.

Cette malade, habituée à observer ses réactions physiologiques, présentait de nombreux signes subjectifs permettant de reconnaître

le jour de son ovulation, et cette date était confirmée par l'examen clinique. Au spéculum, on décelait une hypersécrétion cervicale prolongée, et la courbe thermique mensuelle enregistrée (Mocquot, Palmer et Devillers) montrait un plateau à 36°8 tout le long du cycle, sauf du cinquième au treizième jour après l'ovulation, où il existait un décalage de la température rectale matinale à 37°2. Ce décalage thermique peu marqué, se produisant quatre jours après l'ovulation, était un indice d'insuffisance lutéinique. On pratique alors trois biopsies d'endomètre au cours du cycle menstruel. La première et la deuxième prise indiquent un état folliculinique normal, la troisième, un état folliculo-lutéinique avec sécrétion lutéinique diminuée.

Un électrodiagramme endocrinien de Ferrier confirme la biopsie de l'endomètre.

Une cuti-réaction avec le sang menstruel est négative.

Le cholestérol total est de 1 g. 70; les lipides totaux sont de 5 g. 80.

En somme, chez cette malade, il y a bien déséquilibre entre la sécrétion de folliculine et de progestérone, mais, contrairement à ce que nous pensons au début, comme hypothèse de traitement, ce déséquilibre se fait aux dépens du corps jaune, dont la sécrétion est insuffisante. L'examen général et gynécologique de cette malade la montre comme appartenant au type insuffisance hypophysaire avec sécrétion lutéinique diminuée.

Dans ces conditions, un traitement ayant pour but de renforcer cette insuffisance est institué, et, pour commencer, on a recours à l'opothérapie substitutive : la malade est traitée avec du corps jaune total. Pendant trois cycles (21 septembre, 15 octobre, 10 novembre), les règles surviennent, indolores, plus abondantes, durant trois à quatre jours. Le prurit vulvaire a disparu. La vision de l'œil droit s'est rétablie progressivement par résorption lente mais continue de l'hémorragie vitréenne. La vision de l'œil droit est égale à 3/10; celle de l'œil gauche à 6/10.

Quelques prodromes inquiétants précèdent les règles. Changeant alors la médication, on injecte à la malade 15 milligrammes de corps jaune synthétique. Les règles surviennent le 6 décembre. Elles ne durent que deux jours. Un petit urticaire apparaît au

moment des règles et de l'ovulation. Au cours des règles, une nouvelle hémorragie rétinienne survient.

On remplace alors le corps jaune par du propionate de testérone dans l'espoir de freiner la sécrétion folliculinique et de rétablir ainsi l'équilibre (1/6) entre les deux sécrétions. 70 milligrammes sont injectés dans le mois. Mais le mois suivant, le 25 janvier, de nouvelles hémorragies se produisent. On fait alors du corps jaune, et les règles surviennent le 19 février sans incident. Le mois suivant, les règles surviennent le 16 mars, toujours sans hémorragies rétiniennes. L'amélioration se maintient jusqu'au 8 mai, où se produit une nouvelle hémorragie massive du côté droit. On injecte à la malade 500 unités de prolan avant l'ovulation. Les règles surviennent le 25 mai, et durent trois jours. En juin, on continue le prolan. Pour la première fois, les règles reviennent tous les vingt-huit jours régulièrement. La vision de l'œil droit se rétablit lentement et progressivement par résorption de l'épanchement sanguin du vitré. La vision est pour l'œil droit de 5/10; pour l'œil gauche, de 6/10. On conseille à la malade une grossesse, pensant que la présence du corps jaune et la sécrétion placentaire empêcheront la réapparition des hémorragies rétiniennes. La malade devient enceinte fin août 1941. La grossesse se déroule sans incidents. L'acuité visuelle de l'œil droit est très améliorée. Le 30 décembre 1941, l'acuité visuelle de l'œil droit est de 8/10, et celle de l'œil gauche également de 8/10, après correction avec un verre corrigeant l'astigmatisme hypermétropique. L'examen du fond d'œil à droite montre les lésions suivantes : le vitré est clair, mais il existe quelques corps flottants; pas d'hémorragie récente visible sur la rétine. On aperçoit un long tractus de rétinite proliférante qui monte d'une part en haut et en dehors et d'autre part descend en bas et en dedans.

L'accouchement a lieu le 3 juin 1942. Il a lieu au forceps par suite de l'étroitesse du bassin (Dr Mahon). Au moment de la montée laiteuse, la malade ne peut nourrir sa fille, les bouts de seins sont invaginés. On supprime la sécrétion lactée.

Le 16 juillet a lieu une petite hémorragie rétinienne visible vers le méridien de quatre heures et loin du centre de la rétine dans la zone périphérique.

Le retour des règles a lieu le 13 août 1942. Le 28 août, un nouvel épanchement de sang a lieu dans le vitré, mais en très faible quantité, l'éclaircissement se produisant très rapidement.

Depuis ce mois d'août 1942 jusqu'au mois de décembre 1943, il ne s'est produit aucune hémorragie massive, la malade gardant toujours du côté droit une vision en apparence satisfaisante.

Elle a été soumise très régulièrement depuis septembre 1942, environ tous les trois ou quatre mois, à des injections de prolan calculées pour cet intervalle de temps : 5 injections de 100 U.-R. par mois.

Le dernier examen oculaire a été pratiqué le 15 décembre, et a donné les résultats suivants : du côté droit, vitré assez transparent, pas de nouvelle hémorragie à son niveau, rétinite proliférante stationnaire, pas d'hémorragies visibles au niveau de la rétine elle-même. Vision, 6/10. A gauche, vision, 5/10.

Malgré tout, cette malade observe toujours périodiquement, au moment de ses règles et au moment de son ovulation, un léger abaissement de la vision de ses deux yeux. Cet abaissement dure deux ou trois jours.

Discussion de l'observation.

Tout d'abord, au point de vue oculaire, cette malade a présenté deux choses : d'une part, à droite, des hémorragies rétiniennes, et d'autre part, à gauche, des amblyopies transitoires sans signes objectifs pendant longtemps.

Les hémorragies à droite ont présenté deux aspects : au début, il s'agissait de toutes petites lésions siégeant dans la périphérie de la rétine, à l'extrémité la plus fine des rameaux vasculaires, sous forme de toutes petites taches, que la malade, qui a un don remarquable d'observation, avait parfaitement remarquées, et qu'elle projetait sous forme de petits scotomes. Ceci a duré jusqu'en 1940. A ce moment, sont survenues des hémorragies massives qui emplissaient tout le vitré et qui présentaient une analogie remarquable avec le tableau clinique des hémorragies récidivantes des adolescents.

Ces hémorragies massives ayant toujours pour point de départ une lésion siégeant en dehors du pôle postérieur, la région maculaire finissait toujours par se découvrir et fonctionnait normalement. La présence de longs tractus de rétinite proliférante, qui sont des séquelles de ces hémorragies abondantes, s'étendent le long des vaisseaux temporaux, ne gênent pas la région centrale. Le vitré n'était pas toujours assez net pour permettre de voir le point qui saignait. Sans cela, on aurait pu tenter de fermer ces zones hémorragipares par diathermo-coagulation transsclérale.

Ce qui est plus troublant, c'est ce qui se passait à gauche. On ne voyait aucune lésion objective. Il s'agissait d'un trouble circulatoire, non accompagné de modification du calibre des vaisseaux; il n'y avait aucune apparence de spasme des artères rétiniennes.

Nous avons revu cette malade en juin 1943. Elle s'est plainte d'apercevoir un peu avant les règles du 7 juin des petits scotomes du côté gauche quand elle passait du sombre au clair, et inversement. Nous avons cherché, et nous avons parfaitement trouvé deux petites lésions en bas et en dedans (I. R.) de forme semi-lunaire, à l'extrémité d'un très fin vaisseau. Autour de l'extrémité même du vaisseau, on découvrait aussi un pointillé hémorragique. Il semble donc que de ce côté gauche l'affection continue à évoluer. A noter précisément que cette femme, par suite du manque de produits médicamenteux, ne reçoit plus de prolan.

En présence d'une telle malade, on devait se demander quelle était la cause de ces hémorragies et pourquoi elles se produisaient à la rétine plutôt qu'ailleurs. Les hémorragies relevaient-elles d'un état d'hyperfolliculinie ? Ce n'est pas tant un excès de folliculine que souvent il faut incriminer dans les syndromes hémorragipares d'origine ovarienne qu'un déséquilibre, une dysharmonie pouvant exister entre folliculine et progestérone, et gonadostimulines. L'hypophyse intervient trop directement sur l'équilibre folliculine-progestérone pour qu'on puisse l'éliminer. En présence de tels troubles hémorragiques, on a trop tendance à incriminer un

excès de folliculine sans que les dosages de corps œstrogènes ou la biopsie d'endomètre viennent confirmer cette opinion. Deux biopsies d'endomètre ont montré chez cette malade un état folliculinique normal. Le déséquilibre folliculine-progestérone était rompu au profit de la folliculine. C'était donc la progestérone dont la sécrétion était diminuée, ce que confirma une troisième biopsie pratiquée au cours du même cycle. Il semblerait que chez cette malade il y ait eu, non une hyperfollculinie, c'est-à-dire un excès de folliculine, dû à la sécrétion œstrogène exagérée, mais une rupture de l'équilibre folliculinie, c'est-à-dire un excès de folliculine, dû à la sécrénique. Il est bon cependant de remarquer que la valeur du rapport folliculine-progestérone est difficile à préciser. Peut-on même en parler au moment de l'ovulation ? Portes et Varangot utilisent le rapport 1/6 pour obtenir les règles chez la femme ovariectomisée par injection simultanée des deux hormones, mais ce rapport passe à 1/2, s'ils font précéder l'injection de progestérone par celle de la folliculine.

La thérapeutique appliquée à cette malade est d'une valeur quasi expérimentale. En la traitant par le corps jaune total, on obtient une amélioration qui ne se maintient pas, si, la supprimant, on la remplace par le corps jaune synthétique. Les règles durent alors deux jours et un urticaire apparaît au moment des règles et de l'ovulation. L'hormone mâle donne un échec complet, puisque l'hémorragie rétinienne réapparaît. La grossesse provoque un arrêt des hémorragies, qui récidivent après l'accouchement. Seul le prolan amène une amélioration durable.

En donnant du corps jaune, on a rectifié la valeur du rapport folliculine-progestérone. Il est permis cependant de se demander dans quelle mesure le corps jaune a agi comme facteur coagulant. Von Kup a obtenu un raccourcissement du temps de coagulation chez le lapin par injection d'extrait lutéinique. Pour cet auteur, le corps jaune contiendrait, en dehors de la progestérone, une substance favorisant la coagulation sanguine.

Quoi qu'il en soit, on réalisait là une médication pure-

ment symptomatique. L'idéal était d'obliger l'organisme à produire lui-même un taux suffisant de progestérone, ce que l'on obtint par la grossesse, pendant laquelle corps jaune et placenta purent sécréter une quantité suffisante pour empêcher le retour des hémorragies, ou par l'hormonothérapie stimulatrice, en l'espèce le prolan. Probablement y avait-il donc à l'origine une hyposécrétion de l'antéhypophyse en gonadostimuline B, ce qu'il est cependant impossible d'affirmer, le corps jaune pouvant réagir plus ou moins bien à la stimulation hypophysaire.

Il est extrêmement difficile d'expliquer pourquoi l'hémorragie se produisait au niveau de la rétine droite. Pourquoi n'y a-t-il pas eu des syndromes hémorragiques multiples ? Nous avons vu à propos du cycle menstruel normal que l'on ignore la cause du flux menstruel : les uns accusent la diminution de la folliculinémie (Novak, Powers, Varley et Morel, Jongh et Laqueur), les autres invoquent l'apparition de substances chimiques peut-être analogues aux diastases (Mocquot, Moricard, Letendre); Zondek envisage trois hypothèses sans pouvoir arrêter définitivement son choix. D'autres invoquent une réceptivité particulière de l'utérus.

Il nous semble préférable de faire l'étude des syndromes qui peuvent apparaître à l'époque de l'ovulation ou des règles, d'étudier l'action des hormones sur le système nerveux végétatif, de chercher, enfin, si on ne peut invoquer une réceptivité particulière de tel ou tel organe à l'action hormonale avant de nous prononcer.

CHAPITRE VIII

DE QUELQUES SYNDROMES SURVENANT AU MOMENT DES REGLES OU DE L'OVULATION

Les hémorragies rétiniennes sont apparues comme un épiphénomène chez notre malade. L'organisme ne réagit pas toujours à l'action hormonale par une émission sanguine, et quand celle-ci existe, elle peut se produire dans des territoires fort différents. Peau, appareil digestif, appareil respiratoire, système nerveux, appareil cardio-vasculaire et milieu sanguin peuvent présenter des phénomènes pathologiques, rattachés par de nombreux auteurs à une perturbation de la sécrétion ovarienne. Il n'est pas jusqu'au psychisme qui ne puisse être modifié.

Chez notre malade, un urticaire est apparu au moment des règles et de l'ovulation. Ce n'est pas la première fois que l'hormone folliculaire retentit sur la peau. Frank, dès 1879, Hebra et J. Riant signalent des exanthèmes menstruels liés à des lésions au niveau de l'appareil génital. Pasteur-Vallery-Radot et Blamoutier ont rapporté, depuis, deux cas d'urticaire menstruel. Widal, Abrami, de Gennes, font jouer un rôle à l'ovaire dans les états d'anaphylaxie.

Robert Clément et J. Riant, en 1941, publient une observation d'urticaire hyperfolliculinique de la puberté. L'urticaire augmentait d'intensité entre quatre à cinq jours avant les règles, et restait ainsi jusqu'au milieu de la période menstruelle. Entre les règles, quelques éléments discrets et du dermographisme persistaient. La guérison est obtenue après trois ans d'essais thérapeutiques par administration d'hor-

mone mâle chaque mois. L'extrait lipoïdique de corps jaune n'avait rien donné.

Le dosage des corps œstrogènes n'ayant pas été fait, les auteurs pensent cependant que les faits cliniques : importantes pertes sanguines en avance ou prolongées, hyperséborrhée avec acné, augmentation périodique du corps thyroïde avec tachycardie, bouffées vaso-motrices, sudation, aspect brillant du regard, instabilité et troubles du caractère, étaient assez éloquents pour qu'on puisse parler d'hyperfolliculinie sans le secours du laboratoire. Ils émettent l'opinion qu'elle serait secondaire à un excès de gonadostimuline A hypophysaire à cause du début un peu précoce de la puberté, de l'augmentation de volume du corps thyroïde, et des effets de l'hormone mâle, qui aurait une action antagoniste sur les sécrétions hypophysaires.

Leur malade présentait de nombreuses manifestations vaso-motrices, un déséquilibre vago-sympathique se traduisant par des troubles psychiques, de l'hyperséborrhée, de la sudation, etc. Ils se demandent si la folliculine en excès ne fait que créer un terrain favorable, ou si, au contraire, elle ne provoque pas l'urticaire par son action sur les extrémités nerveuses.

Desaux, à propos d'une étude sur les réactions cutanées satellites du syndrome d'hyperfolliculinie, a rapporté, entre autres, un cas ayant une valeur quasi expérimentale. Chez la malade dont il s'agit apparaissent, avec l'état d'hyperfolliculinisme provoqué, un fibrome et une hypertrichose spéciale portant surtout sur la toison axillaire et pubienne, avec, en outre, pousse de quelques poils autour des mamelons, duvet de follets fins et peu colorés sur la lèvre supérieure et les zones du visage.

En 1937, A. Ullmo signale un érythème polymorphe récidivant au moment des règles. Garnier publie plus tard l'observation d'une malade de 26 ans présentant un érythème polymorphe cataménial, et dont il obtient la guérison par administration de progestérone à la dose de 10 milligrammes

dans les huit jours qui précèdent les règles, et cela pendant trois mois.

Certaines femmes présentent un œdème périodique au moment de la menstruation ou dans les jours qui précèdent. Il peut être localisé au niveau de la face, du tissu cellulaire sous-cutané, abdominal, des extrémités, ou généralisé. Il se traduit par une brusque augmentation de poids accusé par la balance (Shirley Sweeney, William, A. Thomas, Arthur Atkinson et Andrew Ivy). Il est parfois augmenté par le froid, la fatigue, les infections intercurrentes (Vignes). Il peut s'associer à la migraine cataméniale (Ruth O. Key et Dorothy Stewart, G. W. Thorn, K. Nelson et D. W. Thorn), à des épistaxis, des nausées, des vomissements. Il lui arrive d'apparaître en période d'aménorrhée à l'époque présumée des règles (Gaté et Rousset). On l'observe parfois au moment de l'ovulation.

La cause est probablement dans l'ovaire. La folliculine favorise la rétention d'eau et de sel (Krohn et Zuckermann) et l'œdème menstruel est accompagné d'une grande excrétion de substances œstrogènes (Thorn).

Certains auteurs font intervenir une insuffisance thyroïdienne, le pouvoir antidiurétique et hydropexique du lobe postérieur de l'hypophyse, l'action du mésencéphale.

Les psychiatres ont mis en lumière le retentissement sur la sphère psychique de la folliculinémie plus ou moins anormale. Stora écrit sur ce sujet, en 1939, une thèse inspirée par Claude. M. Hamburger et R. Courtin publient, la même année, la très belle observation d'une malade qui présentait un syndrome psychique et infundibulaire par hyperfolliculinie. Un an avant la maladie qui fait le sujet de l'observation, cette femme avait vu s'installer chez elle de l'oligoménorrhée avec fatigue psychique et physique intense. Après l'absorption d'une quantité considérable de folliculine *per os*, apparurent soudain de l'onirisme, de l'angoisse, à maximum d'intensité la nuit, de l'insomnie. Plus tard des manifestations cœnesto-pathiques, visuelles, auditives, et par instant de l'autisme se

manifestèrent. Il existait en même temps une glycosurie et une polyurie modérées, une insomnie résistant aux soporifiques, un prurit intense. L'évolution était irrégulière, avec des phases d'aggravation au moment de la ponte ovulaire. Les injections de lutéine associées à l'acétylcholine, pour combattre les troubles cœnestopathiques, amènent une nette amélioration, puis la disparition définitive des troubles.

Les auteurs font remarquer que l'origine hormonale ne peut être mise en doute, car le syndrome psychique et le syndrome infundibulaire augmentaient d'intensité au moment de la ponte ovulaire, quatorze jours avant les règles, l'hyperfolliculinie était mise en évidence par les dosages de la folliculine, le début des troubles nerveux débuta après ingestion de grosses doses de folliculine, et les accidents disparurent avec les extraits de corps jaune injectables.

M. de Gennes a rapporté quelques observations très suggestives dans un travail sur le syndrome d'hyperfolliculinémie.

Dans un cas, il s'agit d'une malade présentant soudain une crise d'anxiété avec ébauche d'onirisme, après une période prodromique de dépression et d'asthénie. Le syndrome s'aggrave bientôt et des hallucinations apparaissent. Un dosage biologique de la folliculine du sang met en évidence une augmentation du taux de cette hormone. La guérison est obtenue par l'extrait de corps jaune.

Le deuxième cas est celui d'une malade présentant un délire érotomaniaque, avec hallucinations psychiques et idées de persécution : l'objet aimé l'influence et la poursuit. Les dosages biologiques permettent d'affirmer l'hyperfolliculinémie. Le corps jaune amène une amélioration voisine de la guérison.

Une autre malade présente un début de psychose avec otospongiose au lendemain d'une grossesse. Les injections de folliculine aggravent les troubles. L'ablation des deux ovaires amène une nette amélioration.

Si les observations de M. de Gennes ne mentionnent pas une aggravation plus nettement marquée des troubles à la période

de l'ovulation ou des règles, elles n'en ont pas moins une valeur démonstrative certaine : une dysfonction ovarienne peut avoir des répercussions non seulement sur l'état physique, mais également sur l'état psychique.

Les accidents digestifs des règles ne sont pas toujours ces malaises bénins et familiers que les femmes supportent chaque mois sans éprouver le besoin de consulter le médecin. Des manifestations périodiques, rythmées par l'activité ovarienne, peuvent prendre une gravité telle qu'elles menacent la santé du sujet. M. Loeper et R. Fau classent ces accidents en trois types :

Le type diarrhéique, avec une diarrhée hépatique, sans coliques, de deux à trois selles brun verdâtre par jour, semi-fluides, abondantes, et riches en stercobiline. Cette diarrhée apparaît deux jours, trois jours, quelques heures avant les règles.

Le type migraineux avec céphalée, photophobie, vomissements le plus souvent bilieux, nausées, et intolérance gastrique. Ces symptômes s'accompagnent d'une diarrhée hépatique secondaire. Tout rentre dans l'ordre au deuxième ou troisième jour, dès l'apparition des règles.

Le type spasmodique, colospasme menstruel, moins fréquent, se traduit par une constipation aiguë et paroxystique débutant trois ou quatre jours avant les règles et ne cessant qu'au deuxième jour des règles. A un paroxysme douloureux succède une débâcle de bile, de mucus, et de matières dures.

Ces syndromes peuvent se réduire à des brûlures, à un spasme œsophagien, mais dans tous les cas ils sont synchrones au rythme menstruel.

Les règles peuvent être anormales, douloureuses, ou, au contraire, normales. Le trouble ovarien peut s'accompagner de troubles hypophysaires, thyroïdiens, surrénaux. Les symptômes digestifs apparaissent chez les femmes présentant des signes de déséquilibre endocrinien. Il existe également un déséquilibre neuro-végétatif. Il suffit d'un choc, d'une émo-

tion, pour que naissent, chez ces malades, diarrhées, spasmes, palpitations, extra-systoles, troubles vaso-moteurs variés, sudation, desquamation linguale.

Comme l'écrivent Loeper et R. Fau, « le terrain est donc fait de dysfonctionnement ovarien et glandulaire, de déséquilibre neuro-végétatif, d'hypersensibilité muqueuse et d'instabilité générale, et c'est sur ce terrain qu'un véritable orage digestif vient éclater périodiquement à la fin de chaque cycle de maturation folliculaire ».

Plusieurs auteurs ont décrit des colites spasmodiques primitives en rapport avec des perturbations ovariennes (M. Chiray, H. Maschas, H. Mollard et J. Baumann). Gutmann a parlé des crises coliques liées aux chocs menstruels et améliorées par la castration. On a observé les colites spasmodiques primitives tantôt à l'une des étapes de la vie génitale, puberté, grossesse, ménopause, tantôt chez les femmes présentant des troubles menstruels. Les colites secondaires à un dysfonctionnement ovarien n'apparaissent pas toujours chez des femmes dysménorrhéiques, aménorrhéiques, ou présentant un syndrome d'hyperfolliculinie, d'hypolutéinie. Les troubles ovariens peuvent ne se traduire par aucun symptôme évident, et c'est la thérapeutique hormonale qui, en causant la suppression des douleurs, fait la preuve du dysfonctionnement ovarien.

Le trouble endocrinien peut également être à l'origine d'une typhlite, d'une typhlatonie, d'un dolichocôlon avec ou sans colite. Les associations avec la colite d'un asthme, d'un urticaire, d'une hémoptysie, d'un érythème, ne sont pas rares.

Hallion a obtenu le syndrome de colite spasmodique par excitation du sympathique abdominal ou lombaire. Il est probable que le trouble hormonal agit par l'intermédiaire du système végétatif. S'appuyant sur le rôle du trouble ovarien dans la genèse de l'entéronévrose et d'autres états intestinaux, M. Chiray, H. Maschas, H. Mollard et J. Baumann se demandent si les hormones n'ont pas un rôle dans l'équilibre physiologique de l'intestin et « si la folliculine ne doit pas

être classée, à côté de la bile ou de la sécrétine, dans le groupe des substances qui règlent le fonctionnement dudit intestin ».

La folliculine est vagotonique, et la lutéine sympathicotonique. La folliculine et la lutéine ont tendance à paralyser le tonus de la vésicule; l'extrait total est cholérétique (Loeper, Lemaire et Tauzin). Les variations de sécrétions hormonales du cycle menstruel font sentir leurs effets sur le tonus neuro-végétatif, les muscles digestifs, la sécrétion biliaire, et ceux-ci s'exagèrent sur un terrain pathologique.

Des cas de tétanie liés à un syndrome d'hyperfolliculinie ont été rapportés par de nombreux auteurs. Chabrol a observé un cas de tétanie menstruelle avec hémorragies viscérales survenant au même moment chez une malade présentant un syndrome d'hyperfolliculinémie. L'injection de lutéine a provoqué la guérison.

Costes, Barnaud et Hervet ont rapporté un cas de tétanie postopératoire typique survenant presque uniquement à la période des règles. Un léger myxœdème apparut ultérieurement. La guérison survint, la calcémie restant cependant inchangée.

En 1939, G. Maranon, C. Richer, A. Pergola, G. Lesueur ont publié quatre observations de tétanie secondaire à l'hyperfolliculinémie. La première est celle d'une femme chez laquelle une injection de folliculine provoqua les accès. La seconde, celle d'une femme présentant un syndrome d'hyperfolliculinémie avec crises de tétanie prémenstruelles, et chez qui les injections de lutéine et de progestérone entraînent la guérison. Les deux dernières sont celles de deux hommes présentant une folliculinurie importante et chez lesquels l'hormone mâle donne de bons résultats.

Chez une malade de Sergent et Mamou qui présentait une hyperfolliculinie nette avec excès de folliculine dans le sang et dans les urines, les accès graves de tétanie avec « état de mal tétanique » comateux ont été guéris par radiothérapie ovarienne après échec de l'opothérapie parathyroïdienne, de la calciothérapie, de la sympathectomie péricarotidienne avec ablation du corpuscule péricarotidien.

Tentant d'expliquer le rôle de la folliculine, Maranon, Richet, Pergola et Lesueur pensent que la folliculine, agissant sur des organismes à insuffisance parathyroïdienne latente, précipite les troubles calciques et fait éclore les symptômes tétaniques. Toujours est-il que l'on a observé une diminution de la calcémie par injection de folliculine (Simonnet) et que la castration produit souvent de l'hypercalcémie (Leites, Blanchetière).

Tout récemment, Lhermitte et Ngo-Quoc-Quyen ont souligné le rôle des règles dans les dysfonctionnements de l'appareil diencéphalique. Ils ont rapporté l'observation d'une femme de 33 ans devenue obèse après une grossesse et chez qui éclatent des crises dipsomaniaques avec tendance au sommeil diurne à l'occasion de chaque période menstruelle. On trouve en outre chez elle un syndrome de Parinaud et un signe de Babinski bilatéral.

Il n'est pas jusqu'aux différents chapitres de la pathologie pulmonaire où l'on ait accusé la perturbation des sécrétions ovariennes. De nombreux cas d'asthme ont été rattachés à des troubles ovariens (Claude, Chiray, Mollard et Duret). Il est intéressant de noter que chez plusieurs des malades dont l'observation a été publiée, l'asthme cédait tantôt à l'injection d'une hormone, tantôt à celle d'une autre, réagissant bien aux sels de testérone, par exemple, puis devenant rebelle et calmé alors par l'injection de folliculine. Chez une malade de Claude (cité par Chiray, Mollard et Duret), la folliculine fit disparaître l'asthme. Il reparut après accouchement, et le corps jaune le supprima à nouveau.

En 1940, J. Edeiken et J. Q. Griffith ont publié une observation d'œdème pulmonaire cyclique en rapport avec les époques cataméniales chez une malade atteinte de rétrécissement mitral. Le grand intérêt de cette observation est que, s'appuyant sur le fait de la rétention des liquides pendant les règles et de la production accrue d'une hormone antidiurétique posthypophysaire, les auteurs firent pratiquer des irradiations de la pituitaire, et obtinrent une guérison qui per-

sistait au bout de dix mois. L'examen du sang avait montré, d'ailleurs, la présence d'une substance antidiurétique pour les rats et d'une substance provoquant le développement des mélanophores chez la grenouille.

Ceci prouve, à notre avis, qu'il ne suffit pas de la périodicité d'un phénomène pathologique se reproduisant chaque mois à l'époque de la menstruation pour qu'on ait le droit d'incriminer directement les hormones ovariennes ou antéhypophysaires. Encore faut-il faire la preuve de la cause directe du trouble observé, ce qui n'est pas toujours facile.

On a pu constater enfin, dans certains syndromes d'hyperfolliculinie, non seulement des hydronéphroses, mais encore des pollakiuries prémenstruelles, des cystalgies, des cystites colibacillaires (B. Fey). En effet, la motricité du conduit pyélo-urétéral et celle du muscle vésical sont fréquemment perturbées (Woolsey et Brookes, Brack et Langworthy). En outre, les corps œstrogènes facilitent le développement du colibacille *in vitro* (Krajevitch). Ils augmentent *in vivo* la réceptivité de l'organisme au colibacille (Chiray, A. Netter). On peut rencontrer, enfin, chez les hyperfolliculiniques, des congestions locales des voies urinaires, au moment de l'ovulation et des règles. Ces congestions peuvent produire au niveau des reins des hématuries et des lésions de néphrose (M. Chiray, A. Netter).

*
* *

Nous avons vu tout à l'heure que les reins pouvaient saigner et donner lieu à des hématuries. Au niveau du poumon, on a décrit des hémoptysies cataméniales chez les tuberculeux (Duret, Satler, M. Chiray et H. Mollard). A ce propos, Lesobre écrit :

« Dans quelques cas, on a tenté d'attribuer l'hémoptysie cataméniale non pas à un trouble circulatoire local, mais à un trouble sanguin hémogénique, lui aussi épisodique et cataménial... » Et il ajoute un peu plus loin : « L'hémogénie à manifestations ou à recrudescences périodiques dépend,

dans une large mesure, d'un mécanisme et d'un traitement ovariens. Notre Maître, M. Loeper, en a observé deux cas caractéristiques avec Varay et nous-même; que l'hémoptysie trahisse une poussée hémogénique ou une poussée congestive, la thérapeutique tire dans les deux cas le même bénéfice, si l'on admet l'origine endocrinienne. »

Certaines malades ont des hématémèses au moment des règles. Tel est le cas d'une hyperfolliculinique de Derot et Maschas (1941), qui présenta à plusieurs reprises, depuis des années, soit un syndrome de règles bimensuelles, avec petites hémorragies accompagnées de congestion mammaire et de douleurs abdominales au quinzième jour, soit un syndrome du quinzième jour, soit des règles réduites à des pertes blanches pendant quelques jours. L'hématémèse apparut au cours d'une période cataméniale. La malade ressentit en même temps du gonflement mammaire et des troubles digestifs. Le saignement utérin ne se produisit pas.

Les auteurs concluent ainsi : « Un trouble hormonal sexuel chez la femme, quel que soit son sens, est capable de créer à distance de la sphère génitale des syndromes cliniques divers allant du spasme à l'hémorragie. »

Des épistaxis cataméniales ont été signalées. J. Audit fait allusion dans sa thèse à l'histoire clinique d'une jeune fille de 25 ans, aménorrhéique depuis six ans, chez qui les règles étaient remplacées par de légères épistaxis. Elle souffrait, en outre, d'un syndrome asthmatiforme, de céphalées occipito-frontales tenaces, de crises d'entérocolite muco-membraneuses, de prurit nocturne, tous ces symptômes s'exagérant à l'époque présumée des règles.

Depuis la première communication de Letulle et Lemierre, en 1904, les cliniciens ont eu plusieurs fois l'occasion d'observer des épanchements sanguins sous-arachnoïdiens survenant sans cause apparente chez des jeunes femmes au moment de l'ovulation. Ils étaient habituellement curables. En 1940, R. S. Mach et G. Meyrat ont publié une très belle observation d'hémorragies méningées récidivantes survenant à

là période d'ovulation. Hospitalisée une première fois avec un syndrome méningé grave (20 mai), la malade présente, en outre, une très fine hémorragie rétinienne striée à l'œil gauche, recouvrant une artériole. Les artères ont un aspect normal, la papille est décolorée, sans œdème. La tension artérielle minima est de 9. A la ponction lombaire, liquide hémorragique dans les trois tubes avec pression à 56 en position assise, à 65 après compression des jugulaires. Les signes s'atténuent peu à peu, et les règles ont lieu le 30 mai. Une nouvelle hémorragie méningée se reproduit le 11 juin, et, le 25 juin, une nouvelle menstruation normale survient. Les hémorragies se reproduisent plus tard par deux fois. On donne alors à la malade des extraits de corps jaune par voie buccale. Les hémorragies suivantes sont bien moins importantes. On continue les extraits de corps jaune, cette fois par voie parentérale. Les hémorragies ne se renouvellent plus.

Les auteurs considèrent ces hémorragies méningées intermenstruelles comme l'homologue des règles de quinzaine. Elles survenaient, en effet, au moment de l'ovulation et ont disparu par injection d'extrait de corps jaune.

Béclère a cité en 1937 l'observation d'une malade de P. E. Weil, porteuse d'un fibromyome utérin, et qui présentait à chaque époque menstruelle des hémorragies très importantes, du purpura, des hémorragies gingivales, avec les signes de l'hémogénie. Le purpura survenait huit jours avant les règles. La rœntgenthérapie, en supprimant l'activité ovarienne, fit disparaître les troubles. Plus de deux ans après, prenant de l'ovarine Choay, la malade vit réapparaître purpura et gingivorragies, qui disparurent à nouveau après suspension du traitement.

Des hémorragies péritonéales peuvent se produire au moment de l'ovulation, Warthon et Enriksen l'ont constaté au cours de neuf laparotomies.

L'œil n'est pas exempt de phénomènes pathologiques cataméniaux, témoin la malade dont nous publions l'observation. Depuis longtemps, les ophtalmologistes se sont intéres-

sés aux relations existant entre l'œil et les glandes endocrines. J.-R. Mallet, en 1936, écrivit, sur les complications oculaires d'origine génitale chez la femme, une thèse inspirée par notre Maître, J. Beauvieux.

On peut relever dans la littérature des cas d'orgelets (Deval, Galezowski et Pflugger), d'hémorragies palpébrales (Dolganoff), d'œdème simple récidivant menstruel de la paupière (Aubaret et Jayle, Landsberg et Thiès), d'herpès conjonctival (Poos, 1933, Berger et Loew), d'inflammation de la conjonctive (J. François), d'épisclérite (Villard), d'herpès cornéen (Ransonoff, Landsberg et Stuelp), survenant à l'époque de la menstruation. Et il en est de même des iritis et irido-choroïdites (Trousseau, Puech, Thiès, Mazet, Mooren), des hyphémas (Mooren, Landsberg, Aubaret), d'une papillite aiguë avec hémorragie de la rétine (Leber), du cas d'hémorragies rétiniennes de Papagno, de l'ischémie et hyperémie rétinienne observée par Vance. Aux observations de ces auteurs s'ajoutent celles publiées par J.-R. Mallet.

Pour terminer, disons quelques mots du syndrome intermenstruel. Connu depuis longtemps, il fut désigné par Courty, au siècle dernier, sous le nom de « règles de quinzaine », et Bouilly l'appela « crise intermenstruelle ». Il consiste dans l'apparition au milieu de l'époque intermenstruelle de troubles semblables à ceux qui précèdent et accompagnent les règles. En même temps, apparaît une leucorrhée ou une hémorragie utérine, qui dure un ou deux jours (Courty). Ces signes peuvent être des signes de congestion pelvienne, tels que sensation de lourdeur dans le petit bassin et les lombes, des signes digestifs, inappétence, nausées, des signes nerveux, une légère ascension thermique (van Voornveld, 1938), des migraines. Mais ce tableau est loin, la plupart du temps, d'être complet, et la majorité des femmes incommodées se plaignent d'un seul symptôme (Vignes, 1929). Ce syndrome se produit vers le seizième ou dix-septième jour du cycle, en comptant à partir du premier jour des règles.

Ces troubles, ainsi que ceux qui accompagnent la mens-

truation, seraient dus aux répercussions des hormones folliculaire, hypophysaire, thyroïdienne et surrénale sur l'organisme entier, et en particulier sur le système neuro-végétatif (Mavromati). En effet, l'hormone folliculaire a une action tonifiante sur le système ortho et parasympathique (Mavromati, 1932). Les autres hormones agissant de même sur ce tonus, il est, en définitive, fonction de toutes ces hormones.

CHAPITRE IX

CONSIDERATIONS GENERALES ET PATHOGENIQUES

La revue que nous venons de faire des différents syndromes marquant périodiquement le milieu ou la fin du cycle menstruel nous a permis de constater qu'un trouble de cause hormonale ovarienne pouvait apparaître en un point quelconque de l'organisme. Chiray, Mollard, Maschas et Kipfer classent ces syndromes en endocrinoses, caractérisées par l'apparition de troubles autour d'une épine irritative locale, consécutifs à un dérèglement hormonal nécessaire, et en poussées endocriniennes, poussées d'origine hormonale enrichissant l'organisme déjà malade de nouveaux symptômes et commandant leur évolution. Au point de vue clinique, ils en font trois groupes : groupe des raptus hémorragiques; groupe des syndromes spasmodiques; groupe des syndromes œdémateux.

Quel que soit le groupe, qu'il s'agisse d'endocrinose ou de poussée endocrinienne, une recherche s'impose : celle du trouble hormonal en cause, hyperfolliculinisme ou hypofolliculinisme, hyperlutéinémie, ou, au contraire, insuffisance lutéinique. On y parviendra par la recherche des hormones dans le sang et dans les urines et par la pratique des tests d'exploration hormonale, dont la biopsie d'endomètre semble être le meilleur. Cela nous paraît d'autant plus nécessaire qu'il faut être très méfiant quant aux succès à attendre d'une hormonothérapie « à l'aveugle ». On s'expose ainsi à de longs tâtonnements et l'on risque, en outre, d'aggraver les troubles

en prescrivant à une malade une hormone qu'elle a déjà en excès dans l'organisme. Nous savons par exemple, aujourd'hui, que les aménorrhées ne sont pas toujours liées à l'insuffisance ovarienne, comme on le crut. En réalité, le tiers des aménorrhées des jeunes filles vierges sont des aménorrhées hyperhormonales (Zondek, 1927; C. Béclère et H. Simonnet). Leur traitement relève du corps jaune, et c'est une erreur de prescrire indistinctement dans toutes les aménorrhées un traitement folliculinique.

La médication hormonale une fois établie, ses effets doivent être d'autant plus étroitement surveillés qu'en voulant rétablir un équilibre hormonal rompu dans un sens, on risque un excès de correction. Ainsi en est-il de ces malades hypofolliculiniques transformées par de trop hautes doses de folliculine en hyperfolliculiniques, de ces asthmatiques dont les crises jugulées par les injections de corps œstrogènes reparaissent ensuite pour devenir justiciables du traitement par les extraits de corps jaune.

Il est, enfin, parfois indiqué d'employer une thérapeutique polyhormonale, tels ces cas de tétanie qu'améliore l'action combinée des hormones sexuelles et parathyroïdiennes, ou d'associer les hormones aux traitements symptomatiques usuels des syndromes dont on recherche la guérison. Judicieusement prescrite, on verra l'hormonothérapie guérir une colite spasmodique, un asthme, une hémorragie rétinienne, ou se stabiliser une tuberculose évolutive, alors que son traitement usuel restait sans effet.

A l'origine de ces différents syndromes, on trouve un trouble de sécrétion, un déséquilibre hormonal, ou encore un trouble de réceptivité d'un point quelconque de l'organisme. La malade dont nous apportons l'observation présentait des hémorragies rétiniennes. Il s'agissait d'un déséquilibre hormonal avec, semble-t-il, hyperréceptivité de la rétine à l'action hormonale.

A propos du terrain, qui est fonction des phénomènes d'anergie ou d'allergie, Chiray, Mollard, Maschas et Kipfer

considèrent le déséquilibre hormonal comme une cause d'anergie, et pour eux sa correction coïncide avec la suppression de l'anergie. Puis, parlant des endocrinoses, ils en tentent l'explication par l'existence d'une épine irritative en un point quelconque de l'organisme. D'abord silencieuse, elle serait amplifiée et stimulée par le déséquilibre hormonal.

On peut aussi bien invoquer une réceptivité particulière de tel ou tel organe. Nous avons rencontré le mot de réceptivité dans la littérature médicale, mais nous sommes forcé d'avouer que c'était un mot employé un peu en l'air. Pour nous, la réceptivité d'un tissu traduit la sensibilité de ce tissu à l'action hormonale. Suivant que cette sensibilité est exagérée ou diminuée, on aura soit une hyperréceptivité, soit une hyporéceptivité, que traduiront des signes pathologiques. La rétine de notre malade a saigné parce que la réceptivité des vaisseaux rétiniens par rapport à l'action hormonale était augmentée. Nous avons écrit à ce sujet à M. R. Moricard, et il a eu l'extrême obligeance de nous donner son avis. Il ne croit pas qu'il s'agisse d'un problème de réceptivité, et pense que la malade fait une décharge d'une substance vaso-dilatatrice. Pour lui, le vrai problème est dans le mécanisme de la menstruation, qui n'est pas, comme nous l'avons dit dans un chapitre antérieur, très bien connu.

Quoi qu'il en soit, nous préférons parler de réceptivité que d'épine irritative. La rétine ne saigne pas au moment des règles chez la femme normale. Cela ne veut pas dire qu'elle ne soit pas réceptive à l'action hormonale. L'œil du coq est vif, celui du chapon est terne (Pézard). L'organe est normalement réceptif, et ce sont les variations de réceptivité qui entraîneront à son niveau des signes pathologiques.

Nous pensons, avec J. Audit, que la notion de réceptivité est une hypothèse utile à retenir et qu'elle gagnerait à être l'objet de recherches expérimentales.

Etudions maintenant le rôle du système nerveux vago-sympathique dans le mécanisme pathogénique des raptus hémorragiques. F. Bezançon et Jacquelin, Villaret, L. Justin-

Besançon, P. Bardin, d'autres auteurs, ont bien montré la part des perturbations vaso-motrices dans la production des hémoptysies tuberculeuses, et ils ont insisté sur la rareté relative de la rupture d'anévrisme de Rasmussen. Jacob et Brocard ont montré la possibilité d'hémoptysies foudroyantes malgré l'absence de lésions ulcéreuses vasculaires. Even a publié plusieurs cas d'hémoptysies minimes et mortelles avec absence d'anévrisme de Rasmussen et présence de foyers ecchymotiques dans les parties saines du poumon.

Il est de même des infarctus intestinaux relevant de troubles vaso-moteurs d'origine anaphylactique (R. Grégoire et L. Binet). Un spasme artériel produit de l'anémie, puis de la stase veineuse, que suit la rupture des capillaires (J. Patel et J. Gosset). L'irritation du sympathique cervical ou du phrénique peut produire dans les poumons une vaso-dilatation suivie d'infarctus (Ungar, Grossiod, et Brincourt).

Ces notions nous ont paru d'autant plus intéressantes à retenir qu'on a décrit, comme nous l'avons vu au chapitre précédent, des hémoptysies, des hémorragies péritonéales de cause hormonale. M. Lagrange, à propos d'un glaucome coïncidant avec des poussées cataméniales et d'un cas de migraine à paroxysmes cataméniaux, s'est fait le promoteur d'une théorie faisant intervenir le vago-sympathique. Après avoir fait remarquer l'existence d'un état de vagotonie dans les deux semaines précédant les règles, puis d'une phase de sympathicotonie quatre à cinq jours avant les règles, et enfin d'un nouvel état de vagotonie pendant quelques jours avant d'arriver à l'équilibre, il écrit : « Des phénomènes de déséquilibre peuvent se produire dans le cycle, et sont plus ou moins intenses suivant les sujets considérés, et l'absence d'hémorragies menstruelles n'empêche pas la production de phases de déséquilibre. Il semble, en outre, que l'exagération des phénomènes d'instabilité soit ici liée à des perturbations du fonctionnement des glandes endocrines, thyroïde et ovaire surtout... » (Cité par J.-R. Mallet.) Etudiant une glaucomateuse, il constate que les poussées d'hypertension oculaire

coïncident avec les périodes d'hypersympathicotonie. Elles sont absentes, au contraire, dans les phases de vagotonie.

L'étroitesse des liens unissant sympathique et glandes endocrines n'est pas niable. Fibres sympathiques et parasympathiques entourent les masses glandulaires. Les travaux de Leriche ont montré qu'on pouvait agir sur les glandes par section des filets sympathiques correspondants. Il a ainsi amélioré des rhumatismes chroniques liés à une insuffisance des sécrétions parathyroïdiennes. L'excitation électrique du vague entraîne la libération de substances par la thyroïde (Santenoise).

Inversement, les glandes endocrines agissent sur le sympathique. En étudiant la pigmentation des plumes des oiseaux, Champy et Dreyfus ont montré que la folliculine agissait sur les phanères par action sur les ganglions unicellulaires de ces plumes. Les travaux de Rémy Collin, de Roussy et Mosinger ont montré qu'un produit d'origine hypophysaire se retrouvait dans le protoplasma des cellules hypothalamiques. Chiray, Mollard, Maschas, Kipfer, ont eu l'occasion de constater par la rectoscopie, chez des malades souffrant de rectocolite hémorragique, la disparition de la robe sanglante après correction du déséquilibre endocrinien. Dans un article assez récent, ils ont cité le cas de la tuberculeuse observée par Satler : voulant faire une section de brides à cette malade porteuse de pneumothorax compliqué d'adhérences, il pratique une pleuroscopie quelques heures avant l'apparition des règles. Le poumon est rouge, très vascularisé. Une nouvelle pleuroscopie faite la semaine suivante le montre revenu à la couleur normale.

Etudiant les artérites du membre inférieur, Oger, Gorse, ont mis l'un et l'autre en évidence le rôle de la folliculine. Cette hormone aurait une action vaso-dilatatrice.

Baruk et ses collaborateurs ont confirmé cette action vaso-dilatatrice, mais cette fois sur les artères du cerveau. Pratiquant l'injection de corps œstrogènes chez le lapin et le singe, ils en ont suivi les effets en trépanant et ouvrant

la dure-mère. Ils ont constaté une vaso-dilatation diffuse des grands et des petits vaisseaux. Les vaisseaux étaient turgescents. Le cerveau prenait une teinte lilas, et présentait par places un léger piqueté hémorragique. L'examen histologique après biopsie du cortex cérébral montrait un plus grand développement de la vascularisation que chez les lapins témoins.

Nous pensons que le rôle du sympathique est grand dans le mécanisme des hémorragies rétiniennes présentées par notre malade. Cependant, la cause étant dans un déséquilibre hormonal, il est légitime de se demander si le sympathique sert de « simple courroie de transmission » entre le moteur endocrinien et l'organe effecteur. L'excès de folliculine aurait agi sur la rétine par l'intermédiaire du sympathique, et uniquement sur elle, parce qu'en ce point de l'organisme existait une épine irritative, ou encore parce que la rétine était hyperréceptive à l'action hormonale. Cependant une nouvelle question se pose : celle de savoir si ce n'est pas le sympathique qui est localement hyperrécepteur à l'action hormonale, malgré l'absence de toute lésion histologique.

Peut-être aussi la folliculine agit-elle sur le système nerveux végétatif non pas directement, mais par l'intermédiaire d'une ou plusieurs substances chimiques. En dosant l'acétylcholine chez la rate dans le tissu utérin, avant et après injection de folliculine, Hechter, Ley et Soskin ont remarqué une libération locale d'acétylcholine aux dépens des substances œstrogènes, libération qui provoquait des phénomènes hyperhémiques. Chez des femmes présentant des retards menstruels, Soskin, Wachtel et Hechter ont obtenu l'inhibition de la cholinestérase, diastase dissociant l'acétylcholine en choline et acide acétique, par injection de 1 ou 2 cm^3 de prostigmine, potentialisant ainsi l'acétylcholine de l'endomètre. L'écoulement sanguin apparaissait au bout de vingt-quatre heures en moyenne.

Il n'est donc pas impossible que la folliculine, au lieu d'une action directe, provoque une décharge d'une substance vaso-dilatatrice. Cependant, dans l'état actuel de nos connaissances, nous en sommes encore aux hypothèses.

CONCLUSIONS

I. — De nombreux syndromes peuvent survenir périodiquement et marquer le moment des règles ou, quelquefois, de l'ovulation. Ce sont des urticaires, des érythèmes, des œdèmes, des troubles psychiques, des troubles spasmodiques digestifs, des tétanies, des asthmes, des hydronéphroses, des cystites et cystalgies, des hématuries, des hémoptysies, des hématémèses, des épistaxis, des hémorragies péritonéales, méningées, rétiniennes, suivant les cas.

II. — Le principal caractère de ces syndromes est d'être périodique.

III. — Ils surviennent chez une malade auparavant apparemment saine, constituant alors toute la maladie, ou, au contraire, au cours de maladies chroniques, qu'ils enrichissent de nouveaux symptômes.

IV. — Ils relèvent d'un déséquilibre hormonal d'origine antéhypophysaire ou ovarienne, engendrant un état d'hyperfolliculinie ou d'hypofolliculinie, d'hyperlutéinie, ou d'insuffisance lutéinique.

V. — Le sens de ce déséquilibre est précisé par le dosage des hormones dans le sang et dans les urines et par la pratique des tests d'exploration hormonale ovarienne.

VI. — Ils bénéficient d'un traitement hormonal par les extraits de corps jaune, la folliculine, le prolan, les sels de testostérone quelquefois. Ce traitement diffère suivant chaque cas, et a pour but de rétablir l'équilibre rompu.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen*,
PIERRE MAURIAC.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
J. BEAUVIEUX.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 12 janvier 1944.
L'Inspecteur général de l'Enseignement supérieur,
Recteur de l'Académie,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

Allen (E.). — Sex and internal secretions, 2e éd., p. 551.

Aron. — L'hormone préhypophysaire excito-sécrétoire des glandes endocrines génitales (gonadostimuline). *Arch. d'anat. et d'hist.*, 1932-1933, t. 15, p. 237-423; Les hormones sexuelles. *C. R. du Colloque intern.*, par Brouha, Hermann, édit., Paris, 1938.

Aschheim (S.). — Gonades et régulation hypophysaires (Les régulations hormonales en biologie, en clinique et en thérapeutique). Baillière, édit., Paris, 1937.

Aschner. — Ueber die Beziehungen zwischen Hypophysis und Genitale. *Arch. f. Gynäk.*, 1912, t. 97, p. 200-228.

Aubaret et Jayle. — Contribution à l'étude des troubles oculaires d'origine génitale. *Sud médical et chirurgical*, 1437, 15 août 1934.

Audit (J.). — L'opothérapie orchitique chez la femme. Thèse Bordeaux, 1932, Delmas, édit.

— Les tests endocriniens en clinique. *Bull. de biol. clin.*, janv. 1938.

— Considérations sur la pathogénie et le traitement médical des hyperplasies mammaires et des galactorrhées. *C. R. Soc. franç. de gyn.*, mars 1939, p. 140.

Ayzenstein (K.). — Etude histo-physiologique des effets vasculaires de quelques glandes endocrines. Thèse Paris, 1932.

Bagby (B. B.). — Urinary prolan excretion during a menstrual cycle. *Journ. labor. a. clin. med. Saint-Louis.*

Baruk. — De quelques psychoses endocriniennes. Folliculine et troubles mentaux. *Progrès médical*, 29 oct. 1938.

Baruk, Racine, David et Leuret (Mlle). — Psychoses folliculiniques et troubles circulatoires. *Presse médicale*, 12 mars 1940.

Bascourret. — Les influences hormono-ovariennes sur les fonctions circulatoires. *La Médecine*, 4 mars 1939.

Béclère. — *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp.*, séance 19 févr. 1937, 279-280.

Béclère (C.). — Indications et posologie de la folliculine dans les traitements des aménorrhées secondaires des jeunes filles et des jeunes femmes. *Paris médical*, a. 32, n° 51, 20 déc. 1942, p. 383.

Béclère (C.) et Simonnet (H.). — Etude clinique et dosages d'hormones gonadotropes, de folliculine et de prégnandiol dans les aménorrhées primitives et secondaires des jeunes filles. Questions gynécologiques d'actualité. *L'expansion scientifique française*, 1942, 13.

Bernard (I.). — Sur un test de la fonction ovarienne : l'exploration cyto-hormonale de la muqueuse utérine. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 30 avril 1941.

Berger et Loewy. — Troubles oculaires d'origine génitale chez la femme. *Encyclopédie française : Opht.*, t. IV, p. 132. Paris, Félix Alcan, édit., 1905.

Bezançon (Prof. F.) et Jacquelin. — Hémoptysies et troubles vasomoteurs. *Presse médicale*, n° 45, 5 juin 1929.

Bonneau. — *Journal des praticiens*, 1934, 166-168.

Borras et Benito (J. V.). — Etat du corps jaune dans les différentes périodes du cycle menstruel. *Revista Medica Latino-Americana*, sept. 1938.

Bouilly. — Des poussées congestives intermenstruelles. *Rev. de gyn. et chir. abdom.*, 1897.

Burch (J. C.). — Endocrine therapy in obstetrics and gynecology. *Surg., Gyn. et Obst.*, Chicago, V, 70, n° 2, 15 févr. 1940, p. 503.

Burr, Hill et Allen (E.) (Newhaven). — Detection of ovulation in intact rabbit. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, oct. 1935, 33, 109.

Burr et Musselman. — Bioelectric correlates of menstrual cycle. *Amer. Journ. Obst. and Gyn.*, mai 1938, 35, 743.

Chevallier (A.) et Manuel (S.). — Sur le dosage de la folliculine dans les urines. *C. R. hebd. Soc. de biol.*, Paris, t. 132, n° 25.

Chiray (M.), Mollard (H.) et Duret (M.). — Asthme et perturbations des sécrétions hormonales de l'ovaire. *Presse médicale*, n^{os} 16-17, 14-17 févr. 1940.

Chiray (M.), Maschas (H.), Mollard (H.) et Baumann (J.). — Colites spasmodiques et perturbations ovariennes. *Presse médicale*, 6-9 nov. 1940.

Chiray, Mollard, Maschas et Kipfer. — Endocrinoses et poussées endocriniennes. *Presse médicale*, 10-13 sept. 1941, n^{os} 78-79.

Chiray, Mollard (H.) et Maschas (H.). — Rôle des perturbations hormonales dans la genèse des spasmes digestifs et vésiculaires. *Presse médicale*, août 1941.

Chiray et Mollard (H.). — Les sels de testérone dans le traitement des poussées menstruelles chez les tuberculeuses pulmonaires. *Presse médicale*, 6 mai 1939, n° 36.

Chouinard (G.). — L'hormone mâle chez la femme. Contribution à l'étude des manifestations viscérales de l'hyperfolliculinie. Thèse Paris, 1939, Legrand, édit.

Clauberg. — Die weiblichen Sexualhormone. J. Springer, Berlin, 1933, p. 120.

— *Zeitsch. für Geburt. und Gynäk.*, 1934, t. 107, p. 358.

Clément (R.) et Riant (J.). — Urticaire hyperfolliculinique de la puberté. *Soc. méd. des hôp.*, 13 juin 1941.

Collin (R.). — Les hormones, 1 vol. Albin Michel, édit., Paris, 1939.

Corner. — Contribution to Embryol. Carnegie Instit. Wash. Pub., 1923, 15, 74.

Coste (J.). — Anorexie mentale et troubles endocriniens. Thèse Paris, 1919.

Cotte (G.). — Quelques réflexions sur l'hormonothérapie en gynécologie. L'hormonothérapie dans l'aménorrhée et les insuffisances menstruelles. *Gyn. et obst.*, 1941, t. 41, p. 256.

Courrier (R.) et Helmer-Dupic (Mme P.). — Privation hormonale et menstruation. *Annales d'endocrinologie*, 1941, p. 155.

Courrier (R.). — Evolution de la grossesse extra-utérine chez la lapine castrée. Soc. de biol., 14 juin 1941.

Courty. — Traité pratique des maladies de l'utérus. Paris, 1866.

Cramer et Brodersen (H.). — L'hormone folliculaire dans les leucopénies. *Münchener Medizinische Wochenschrift*, t. 88, n° 32, 30 mai 1941.

Cushing. — Papers relating to the Pituitary Body. Londres, 1932.

Dalche. — Cité par Simonnet. Thèse Paris, 1936, Masson.

D'Amour (F.-E.), Funk (D.) et Livermann (H.). — Recherche quotidienne de l'hormone gonadotrope pendant cinquante cycles menstruels complets. *Amer. Journ. Obst. and Gynec.*, t. 37, 1939, p. 940-946.

Derot et Maschas. — Hématémèses supplémentaires des règles chez une hyperfolliculinique. Soc. méd. des hôp., 9 mai 1941.

Desaux (A.). — Contribution à l'étude des réactions cutanées satellites du syndrome clinique d'hyperfolliculinisme. *Bull Soc. franç. de dermat. et de syphiligr.*, Paris, t. 47, n° 1, 8 févr. 1940.

Deval. — Orgelet périodique reparaissant à chaque époque menstruelle. Traitement préventif. Guérison. *Annales d'oculistique*, 1847, t. XVIII, p. 269.

Deviller (M.). — Contribution à l'étude des hémorragies intrapéritonéales non gravidiques de cause ovarienne. Les hémorragies folliculaires et lutéiniques. Thèse Montpellier, 1939.

Dubreuil (G.). — Concept morphologique d'ensemble des glandes endocrines hormonales de l'ovaire féminin. Société d'endocrinologie, 3 mars 1941.

— Folliculinémie en fin de grossesse. Hyperplasie thécale et adénomes thécaux. Société d'endocrinologie, 3 mars 1941.

— Notions histophysiologiques sur l'ovaire féminin. *Journ. de méd. de Bordeaux*, n^{os} 17 et 18, 15-30 août 1941.

Dubreuil (G.) et Jeanneney (G.). — De l'opportunité de l'action thérapeutique par les hormones gonadostimulantes. *C. R. Soc. franç. de gyn.*, mars 1935, p. 112.

Duret. — La tuberculose pulmonaire de la femme. Thèse Paris, 1941, Jouve, édit.

Edeiken et Griffith (John Q.). — OEdème pulmonaire cyclique en rapport avec les époques cataméniales chez une malade

atteinte de rétrécissement mitral. Guérison après irradiation de la pituitaire. *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, vol. 115, n° 4, 27 juill. 1940, p. 287-289.

Engle (E. T.). — *Amer. Journ. of Obst. and Gyn.*, oct. 1939, t. 38, p. 600.

Evans et Long. — The effect of anterior lobe administred intra peritoneally upon growth, maturity and oestrus cycles of the rat. *Anat. Rec.*, 1921, t. 21, p. 62.

Ferin (J.). — L'activité comparée des diverses substances œstrogènes naturelles et du stilbœstrol administrés par voie orale, transhépatique, chez la femme ovariectomisée. *Rev. belge des sc. méd.*, mai 1941, t. XIII, n° 5, p. 177.

Ferrier (M.) et Carbonnier (M.). — L'hyperfolliculinisme, syndrome de dysharmonie hypophyso-ovarienne. *Clinique*, Paris, 33 : 287, déc. (A-B)′, 38; 34 : 7, janv. (A)′ 39; 19, janv. (B)′ 39.

Follet et Chevrel. — *Gazette des hôpitaux*, 1910, 547.

Galezowski (X.). — Amaurose cérébrale double due à la suppression de l'époque menstruelle. *Gazette des hôpitaux*, mars 1864, n° 35.

Garnier (G.). — Erythème polymorphe cataménial par déséquilibre hormonal (dermatite symétrique dysménorrhéique). *Bull. Soc. franç. de dermat. et syphiligr.*, Paris, t. 47, n° 1, 8 févr. 1940, p. 71.

Gessler (G.). — Influence des injections de folliculine sur la glycémie des femmes diabétiques ayant dépassé la cinquantaine. *Presse médicale*, 2-5 oct. 1940.

Gineste (P.-J.). — Les insuffisances fonctionnelles de l'ovaire. Diagnostic et traitement. *L'Echo médical du Nord*, t. XIII, n° 7, juill. 1942.

Gorse. — Artérite des membres et folliculine. Thèse Paris, 1937, Vigné, édit.

Guillaume et Lagrange. — Glaucome et menstruation. Perturbation de l'équilibre nerveux organo-végétatif endocrinien. Soc. ophtalm., séance 15 juill. 1924, *Bull. Soc. ophtalm.*, Paris, p. 384.

Hamburger (M.) et Courtin (R.). — Syndromes psychiques et infundibulaires par hyperfolliculinie. *Presse médicale*, 5 avril 1939.

Hartman. — Is there « hormone of menstruation ? » *Quart. Rev. Biol.*, 1937, 12, 85, et *Colloque international*, juin 1937; Hermann, édit., Paris, 1938.

Hartman (E. G.), Firor (W. M.) et Geiling. — *Amer. Journ. Physiol.*, 95, 1930, p. 662.

Hirtz (G.) — L'insuffisance lutéinique aux points de vue clinique et thérapeutique. Soc. franç. de gyn., 9e année, n° 3, mars 1939.

Jeanneney (G.). — Notions de séméiologie ovarienne et génitale. Cycles ovarien, œstrien, menstruel, génital. Appréciations cliniques des actions hormonales. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 15-18 févr. 1943, nos 3-4.

Jeanneney et Palmer. — *Gazette médicale*, mars 1940.

Jeanneney (G.) et Rosset (M.). — Formulaire gynécologique du praticien. Doin, édit., 1941.

Knaus. — Ueber der Periodizität genitaler Blütungen ihre Ursachen. *Med. Klin.*, 1935, 35, 371.

Kup (J. von). — Etiologie endocrinienne de la diathèse hémorragique. Traitement par une hormone du corps jaune. *Frankf. Z. f. Pathol.*, t. 52, p. 473 et 590, 1938.

Labonnélie (R.). — Les psychoses hyperfolliculiniques. Thèse Paris, 1939.

Lafitte (A.) et Huret (G.). — Déséquilibre ovarien et dermatoses. Action thérapeutique de l'hormone mâle dans certaines variétés de psoriasis et d'eczémas. *Presse médicale*, n° 25, 29 mars 1939.

Lagrange (H.). — Glaucome à poussées cataméniales. *Bull. Soc. ophtalm.*, Paris, juill. 1923, p. 248.

Lauriat (G.). — Le cycle génital et son explication endocrinienne *Revue de médecine*, Paris, a. 57, nos 1-2, janv.-févr. 1940, p. 17.

Lerat. — Lésions de la nutrition de l'œil liées à la menstruation. Thèse Paris, 1878.

Leriche (R.). — De la réactivation des glandes à sécrétion interne dans les syndromes d'insuffisance. *Revue de chirurgie*, févr. 1937.

Lesobre (R.). — Tuberculose pulmonaire de la femme et sécrétions ovariennes. *Progrès médical*, 23 août 1941.

Loeper (M.) et Fau (R.). — *Progrès médical*, 22 avril 1939.

Mach (R. S.) et Meyrat (G.). — Hémorragies méningées récidivantes survenant à la période d'ovulation. *Presse médicale*, 13-16 mars 1940.

Mallet (J.-R.). — Les complications oculaires d'origine génitale chez la femme. Thèse Bordeaux, 1936.

Maranon (G.). — Indications et contre-indications des hormones génitales. *Paris médical*, 20-27 avril 1940, 193-203.

— *Ginecologia endocrina*, Madrid, 1935.

— *Annales de thérapeutique biologique*, 1938, avril, p. 1.

— Les syndromes d'insuffisance génitale pure d'origine hypophysaire. *Rev. franç. d'endocrinol.*, t. 16, n° 6, déc. 1938

Maranon, Richet, Pergola et Lesueur. — La tétanie secondaire à l'hyperfolliculinémie. *Annales d'endocrinologie*, t. 1, n° 2, mai 1939.

Maranon, Richet, Sourdel et Netter. — *Presse médicale*, 1937, 45, 1883.

Maschas (H.) et Mollard (H.). — La place de la recto-colite hémorragique en pathologie générale. *Presse médicale*, 18-21 déc. 1940, nos 100-101.

Markee (J. E.). — *Am. J. Obst.*, Lyon, 17, 1929, p. 205; *Am. J. Physiol.*, 100, 1932, p. 374; *Anatom. Rec.*, 55, 1933, p. 66.

Mavromati (L.). — Le syndrome intermenstruel. La phase interfolliculino-lutéinique intermenstruelle. *Gyn. et obst.*, 1941, t. 41, p. 111, Paris.

Mazer et Goldstein. — Clinical Endocrinology of the Female. Philadelphie, 1932.

Mileff (A.). — Sur la structure histologique de la muqueuse vaginale de la femme au cours des aménorrhées et des métrorragies fonctionnelles. *Gyn. et obst.*, t. 40, n° 5, 1939-1940. p. 440.

Mocquot (P.), Moricard (R.) et Letendre (S.). — Problèmes relatifs à la persistance de l'état folliculinique en période prémenstruelle. *Annales d'endocrinologie*, 1939-1940, p. 469.

Mocquot (P.), Moricard (R.) et Saulnier (Mlle). — Hormonothérapie folliculinique. *Paris médical*, 1er juill. 1939.

Moricard (R.). — Facteurs hormonaux et cytoplasmiques de la division nucléaire. Méiose et gonadotrophines. Masson, édit., Paris, 1940.

— Conditions des actions relatives de la folliculine et de la lutéine sur l'utérus; notion de biréceptivité hormonale conditionnelle. Soc. d'obst. et de gyn. de Paris, séance 2 mars 1936.

— Hormones sexuelles femelles. *Gyn. et obst.*, 1935, t. 32, p. 197-246.

Moricard (R.) et Palmer. — Soc. d'obst. et de gyn. de Paris, séance 8 juin 1936.

Mounier-Kuhn. — Kératite vésiculeuse menstruelle. Soc. ophtalm. Lyon, nov. 1929.

Netter (A.). — Une nouvelle classification clinique des aménorrhées dites essentielles. Déductions physiopathologiques et thérapeutiques. *Annales d'endocrinologie*, 1941, p. 173.

— Menstruations anovulaires. Idées actuelles. *Presse médicale*, 27-30 mars 1940, nos 29-30, p. 333.

Novak. — Suction curette apparatus for endometrial biopsy. *J. A. M. A.*, 1935, 104, 1497.

— Clinical syndromes referable to failure of ovulation. *Amer. Journ. Obst. Gyn.*, avril 1939, 37, 605.

— Cause and treatment of functional uterine bleeding. *Texas State Journ. Med.*, 1938, 34, 263.

Oger. — Artérites des membres inférieurs et glandes endocrines. Thèse Paris, 1935, Jouve, édit.

Palmer (A.). — *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 37, 1937, p. 237,

Palmer. — Soc. franç. gyn. obst., févr. 1939.

Papagno. — *Rassenia Ital. de Otologia*, I, 1889.

Poos. — Hémorragie conjonctivale liée à des troubles de la menstruation. *Klin. Monast. F. Augenh.*, nov. 1933, p. 611-664.

Portes (L.). — Les hormones gonadotropes. *Annales d'endocrinologie*, t. I, n° 1, mars 1939, p. 42.

Proust et Moricard (R.). — Blocage d'hémorragies utérines fonctionnelles par injection de lutéine ou de benzoate de folliculine; notion de troubles de réceptivité. Soc. d'obst. et gyn., 4 mai 1936, p. 355.

— *Bull. Soc. obst. et gyn.*, mai 1936.

Ramond. — *Presse médicale*, 4 juin 1938, n° 45, 891.

Ramos (A.-P.). — Dosage de la folliculine comme base d'orientation clinique et thérapeutique en gynécologie. *Presse médicale*, 12 mars 1940.

Rathery. — *Paris médical*, 1935, 477-482.

Ratschow et Klostermann. — Constatations expérimentales sur les effets vaso-moteurs des hormones sexuelles et leurs conséquences au point de vue de la clinique des nerfs périphériques. *Zeitsch. für klin. Med.*, cahier 2, 135.

Riant. — Contribution à l'étude de l'urticaire ovarienne de la puberté. Thèse Paris, 1939.

Rivière (M.). — Les équilibres endocriniens au cours de la période gravido-puerpérale. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 15-30 oct. 1942.

Robey (M.). — Les androgènes chez la femme. *Gyn. et obst.*, Paris, 1941, p. 57, t. 41.

Roussy et Mosinger (M.). — La neurocrinie hypophysaire et les processus neurocrinés en général. *Annales d'anat.-pathol.*, mars 1937, 14, n° 3.

Sainton (P.). — Œil et glandes endocrines. *Progrès médical*, 24 sept. 1938.

Samuels (J.). — Le cycle menstruel de la femme. *Rev. franç. de gyn.*, Paris, a. 35, n^{os} 3-4, mars-avril 1940, p. 65.

Satler (A.). — Sur l'étiologie de l'hémoptysie menstruelle. *Wien. Arrh. f. inn. Med.*, 30 sept. 1937.

Schaeffer. — *Presse médicale*, 1927, 628.

Schockhaert (J.-A.). et Ferin (J.). — Les corps œstrogènes synthétiques. Leur activité expérimentale et clinique. *Bruxelles médical*, a. 20, n° 14, 4 févr. 1940, p. 448.

Severinghaus (A. E.). — A cytological analysis of the anterior lobe of the hypophysis. *Colloque international*, Horm. sex., 3, Hermann, édit., Paris, 1938.

Simonnet (H.) et Béclère (C.). — Valeur biologique et signification des dosages d'hormones gonadotropes, de folliculine et de prégnandiol dans les urines. *Presse médicale*, 27 févr. 1943, 91.

Simonnet (H.) et Robey (M.). — Physiologie du corps jaune. Le corps jaune. Le corps jaune menstruel. *Gyn. et obst.*, Paris, t. 39, n° 1, janv. 1939, p. 13.

Stora. — Hormone folliculaire et psychoses. Thèse Paris, 1939.

Sweeney (Shirley). — Menstrual edema. *The Journ. of the Amer. Med. Ass.*, 18 juill. 1934, 103, 234.

Talairach (J.). — Contribution à l'étude des troubles mentaux et des fonctions ovariennes. Thèse Paris, 1940.

Tausk (M.). — Le corps jaune; aperçu des principales données chimiques et cliniques. *L'Hormone (Oss)*, a. 8, n^{os} 1-2, oct.-nov. 1939, p. 15.

Trousseau. — Irido-choroïdite cataméniale. *Recueil ophtalm.*, 1890, p. 349.

Ullmo (A.). — Erythème polymorphe récidivant au moment des règles. Soc. derm. et syph., *R. S.*, 1933, p. 1095.

Valerio (A.). — Sindromas hyperfolliculinas. *Impensa Med.*, Rio de Janeiro, a. 14, n° 257, 15 févr. 1938, p. 239.

Varangot (J.). — Le syndrome d'hyperfolliculinisme. Ses limites, ses bases. *Presse médicale*, 30 juill. 1938.

Verzar (F.). — Die Funktion der Nebennierenrinde. Benno Schwabe, édit., Bâle, 1941.

Vignes (H.). — Œdème menstruel. *Presse médicale*, n° 39, 16 oct. 1943.

— Rhumatisme ovarien. *Rev. franç. de gyn.*, juill. 1939.

Warthon et Henriksen. — *Journ. of the Amer. Med. Ass.*, 1936, 107, 1425-1427.

Willson-Pepper (J. K.) et Royle (H.). — Progestérone et muqueuse nasale. *Brit. Med. J.*, t. I, p. 974-975, 1939.

Zondek (B.). — Sur le mécanisme de la menstruation. *Annales d'endocrinologie*, 1939-1940, p. 484.

Zondeck (B.). — Hormone d. Ovariums und d. Hypophysenvorderlappens. II Auflage, Springer, Vienne, 1935, p. 387.

— Hemmung der Menstruation durch Follikelhormon. *Wien. klin. Wchn.*, 1936, 49, 455.

— *Bull. et mém. Soc. méd. Paris*, n° 15, 1938, p. 648.

Zondek (B.) et Rozin (S.). — *Journ. obst. et gyn. Brit. Emp.*, 45, p. 736; 46, p. 918, 1939.

Zondek et Aschheim. — *Arch. Gyn.*, 130, H, I, 1927.

Dépôt légal effectué en 1944 (1er trimestre). Loi du 21 juin 1944.

22441 — Imprimeries Delmas, Bordeaux. 31.0192. — 1944.